DIE HARTGELATINEKAPSEL ALS MODERNE APPLIKATIONSFORM EINES ANALGETIKUMS

Klinischer Erfahrungsbericht mit Blutspiegeluntersuchungen des Präparates Pentazocin (Fortral^{R})

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Werner Thiel

Saarbrücken

1974

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Homburg-Saar
(Direktor: Professor Dr. H. Lüdeke)

DIE HARTGELATINEKAPSEL ALS MODERNE APPLIKATIONSFORM EINES ANALGETIKUMS

Klinischer Erfahrungsbericht mit Blutspiegeluntersuchungen des Präparates Pentazocin (Fortral ^{R})

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
1974
vorgelegt von

Werner Thiel
geb. am 11.11.1947 in Bous-Saar

Dekan: Prof. Dr. med. G. A. Jutzler

Referenten: Prof. Dr. med. H. Lüdeke
Prof. Dr. med. H. P. Büch

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Termin der mündlichen Prüfung: 10.12.74

Seite

A DIE ANALGETISCHE BEHANDLUNG UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER APPLIKATIONSART 1

1) Die verschiedenartige Resorption von Lösungen, Tabletten, Suppositorien und ihre Indikationen in der Chirurgie 1

2) Die Entwicklung der Kapselform und ihre besonderen Vorzüge 7

3) Historisches 8

B DAS PRÄPARAT PENTAZOCIN 10

1) Entwicklung der Substanz 10

2) Pharmakologie 13

3) Die Kapsel als spezielle Applikationsform 16

C PATIENTENGUT UND UNTERSUCHUNGSMETHODE 18

D UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE 19

1) Doppelblindversuch an 40 Patienten 19

2) Offener Versuch mit der Wirksubstanz an 100 Patienten 36

3) Blutspiegeluntersuchungen an 5 Probanden 52

E DISKUSSION 55

F ZUSAMMENFASSUNG 59

G LITERATURNACHWEIS 62

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547310_0018

A DIE ANALGETISCHE BEHANDLUNG UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER APPLIKATIONSART

1. Die verschiedenartige Resorption von Lösungen, Tabletten, Suppositorien und ihre Indikationen in der Chirurgie

Ziel einer analgetischen Behandlung sollte eine schnelle, zuverlässige, langanhaltende und komplikationslose Schmerzausschaltung oder -linderung sein. Die Wahl des Medikamentes und der Darreichungsform spielt dabei eine nicht unwesentliche Rolle. Gerade bei chirurgischen Krankheitsbildern kommt der speziellen Applikationsform von Analgetica eine besondere Bedeutung zu. Soll die Analgesie schnell und vollkommen eintreten, wie das z. B. nach schweren Traumen oder ischämischen Schmerzen gegeben ist, soll sie möglichst lange Zeit anhalten, z. B. während der Nacht und den Kranken gleichzeitig sedieren, oder soll einem Patienten mit einer prognostisch infausten Geschwulsterkrankung Erleichterung verschafft werden? Will man eine möglichst effektive Therapie erzielen, muß der jeweilige Zustand des Kranken berücksichtigt werden. Eine respiratorische Beeinträchtigung des Patienten bei Emphysemen, Lungenödemen oder Bronchiektasen, verbietet eine Anwendung von Morphinpräparaten. Ebenso ist die Frage nach cardialen, renalen und nicht zuletzt nach gastro-intestinalen Begleiterkrankungen unumgänglich. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Morphinpräparate atemdepressiv und blutdrucksenkend wirken, daß Phenacetin bei langjähriger Anwendung zu hämolytischen Anämien und interstitiellen Nephritiden führen kann und

daß Acetylsalizylsäurepräparate unter anderem die Magenschleimhaut schädigen.

Hinsichtlich der Resorption und Ausscheidung einer Substanz bestehen zwischen den drei Applikationsformen (oral, parenteral und rectal) signifikante Unterschiede. Zweifellos erzielt man mit der parenteralen Anwendung - wobei sich intravenöse und intramuskuläre Form nur geringgradig unterscheiden - den schnellsten und höchsten Serumspiegel. Eine hinreichende Ansammlung des Wirkstoffes am Erfolgsorgan ist dadurch meist gesichert. Die Ausscheidung, d. h. die Elimination der Substanz in Urin und Faeces, setzt nach parenteraler Applikation im Vergleich zu anderen Formen schneller und forcierter ein.

Die Ausscheidungsverhältnisse nach verschiedenen Applikationsformen untersuchten z. B. KLEINSORGE u. GAIDA (41) am Rauwolfia-Alkaloid Ajmalin. Sie fanden, daß nach intravenöser und intramuskulärer Verabreichung die größte nachweisbare Substanzmenge ausgeschieden wurde. Ähnlich war die Reihenfolge bei den Maxima der Ausscheidungsgeschwindigkeit; diese traten bei i. v.-Applikation nach etwa 10 Min., bei i. m.-Applikation nach etwa 40 Min. auf. Die folgende Tabelle zeigt die Ausscheidungsverhältnisse nach verschiedenen Applikationsformen.

Tabelle 1:

Applikationsform	ausgeschiedene Substanzmenge in %	Maxima der Ausscheidungsgeschwindigkeit nach
intravenös	3,88	10 Min.
intramuskulär	4,00	40 Min.
undragierter Kern	1,84	1 1/2 Std.
Gelatinesuppositorium	1,02	3 Std.

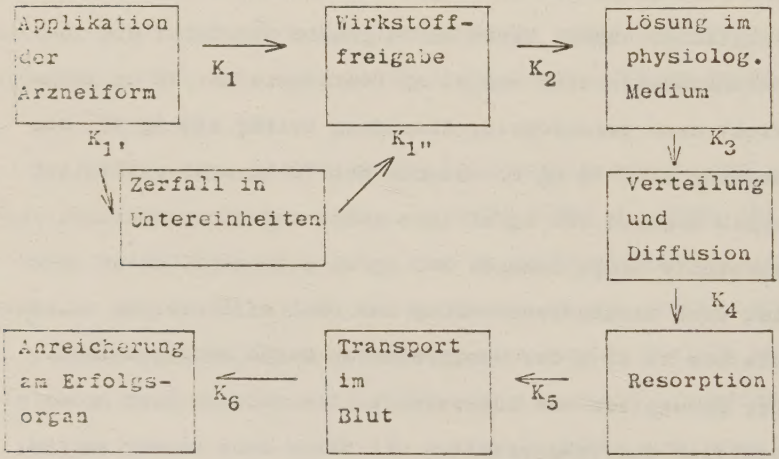
Fettsuppositorium	0,97	3 1/2 Std.
Dragee	0,36	3 1/2 Std.
magensaftresistentes Dragee	0,14	12 Std.

"Da ein Zusammenhang zwischen größter Ausscheidungsgeschwindigkeit und dem Zeitpunkt der besten pharmakologischen Wirkung besteht (z. B. liegt das Wirkungsmaximum von i. v.-und i. m.-Injektionen zeitlich vor dem Ausscheidungsmaximum), ist anzunehmen, daß sich in gleicher Reihe auch der Wirkungsbeginn vom Moment der Applikation zeitlich entfernt."
KLEINSORGE, H., 1961

BERKOWITZ u. Mitarbeiter (10), die die Serumkonzentrationen von parenteral und oral appliziertem Pentazocin miteinander verglichen haben, kamen zu folgendem Ergebnis: die höchste Serumkonzentration von 45 mg Pentazocin bei 70 kg Körpergewicht nach parenteraler Anwendung betrug 140 ng/ml; die Messung nach 75 mg Pentazocin bei 70 kg oral appliziert ergab dagegen 160 ng/ml (Sie müßte auf die parenteral verabreichte Menge bezogen 260 ng/ml betragen). Grund dafür ist eine Verstoffwechselung der oral applizierten Substanz, die bis zu 25 % der verabreichten Menge betragen kann.
Der Resorption von Suppositorien im Enddarm geht meist eine Reaktion des Trägerstoffes mit Wärme oder Wasser voraus, der dann die eigentliche Diffusion entsprechend dem Konzentrationsgefälle folgt. Bei den Trägerstoffen handelt es sich meist um Fett-Grundmassen (z. B. Witepsol H15), um Gelatine-Grundmassen oder um Mischungen, sogenannten "Mehrphasen"-Grundlagen (34). Durch die im Rectum herrschende Wärme wird der Fettkörper zum Schmelzen gebracht, wogegen die Gelatine-Grundmasse durch die relativ geringe, aber ausreichende Feuchtigkeitsmenge im Enddarm aufquillt und so den Wirkstoff freigibt.

Um die Abläufe, die zwischen der oralen Applikation eines Medikamentes und dem Eintritt seiner Wirkung liegen, sowie den Einfluß der verschiedenartigen galenischen Zubereitung der Arzneimittel auf diese Abläufe zu veranschaulichen, eignet sich besonders das von ECKERT, WIDMANN und SEIDEL (19) ausgearbeitete Schema.

Schema 1: Aufnahme und Resorption oraler Arzneimittel



Arzneimittel können in folgenden Formen oral appliziert werden: als Saft, Spray (Aerosol), Lingualkapsel oder Lutschpastille sowie als Tablette, Dragee und in verschiedenen Kapselformen. Wir wollen uns hier nur mit den unverändert in den Castro-intestinal-Trakt gelangenden Formen beschäftigen. Tabletten, Dragees sowie Weichgelatinekapseln geben ihren Wirkstoff nicht unmittelbar im Magen bzw. Darm frei, sondern durchlaufen einen Umweg über Untereinheiten (s. Sche-

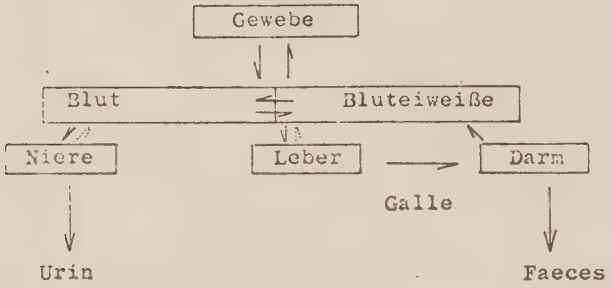
ma 1: K_1'----K_1"). Darunter versteht man je nach Tablettierungstechnik den Zerfall in Granulatkörper oder bei Weichgelatinekapseln in Suspensionen, die den Wirkstoff zunächst noch umhüllen und ihn erst aus diesen Untereinheiten freigeben.

Lediglich die Hartgelatinekapseln, die den Wirkstoff in Form von Trockenpulvern beinhalten, geben ihn unverändert und ohne Umweg frei (32). Nach der Freigabe im Magen oder Dünndarm durchläuft die Wirksubstanz den auf dem Schema ersichtlichen Weg zum Erfolgsorgan. Eine entscheidende Rolle bei der Lösung durch die Verdauungssäfte spielen die Viskosität des physiologischen Mediums und natürlich die Korngröße des Wirkstoffes. Danach gelangt die Substanz durch Verteilungs- und Diffusionsvorgänge, wobei die Motorik des Magen-Darm-Traktes der geschwindigkeitsbestimmende Faktor ist, zum eigentlichen Resorptionsort.

> "Zum Resorptionsvorgang selbst ist zu sagen, daß Arzneimittel entsprechend ihrer Lipidlöslichkeit resorbiert werden, wobei sie die Lipidphase der Zellmembran des Epithels durch nichtionische Diffusion durchdringen."
> SCHMID, M. 1972 (55)

Auf dem Blutweg gelangt der Wirkstoff, gebunden an Eiweißkörper des Serums zum Erfolgsorgan. Metabolisierungs- und Ausscheidungsvorgänge (s. Schema 2) wirken einer Anreicherung an den spezifischen Rezeptoren entgegen.

Schema 2: Verteilung und Ausscheidung von Pharmaka im Organismus (nach KUSCHINSKY) (42)



Die orale Applikation eines Medikamentes ist ohne Zweifel die für Patient und Personal einfachste Darreichungsform, weshalb sie auch zu Recht am meisten verbreitet ist. Hinderungsgründe für eine orale Verabreichung von Analgetica sind bekanntlich:

a) Schluckbeschwerden

b) häufiges Erbrechen

c) gastro-intestinale Schädigung

d) postoperative und sonstige Nahrungskarenz

e) Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern

Parenteral sollten Analgetica nur in Ausnahmefällen appliziert werden, z. B. bei Patienten mit akuten, traumatisch bedingten starken Schmerzen, bei Patienten mit einer prognostisch infausten Geschwulsterkrankung sowie bei den Patienten, bei denen eine orale oder rectale Anwendung nicht möglich oder nicht ausreichend ist.

2. Die Entwicklung der Kapselform und ihre besonderen Vorzüge

Die Kapsel als neue Applikationsform, die in den Vereinigten Staaten die herkömmlichen Tabletten längst von der ersten Stelle verdrängt hat, wird in der Bundesrepublik aus patentrechtlichen Gründen erst seit 1950 angewandt.
Woraus besteht eine Kapsel und welche Vorteile bringt sie?
Man unterscheidet verschiedene Kapselformen: Stärkemehlkapseln, Gelatinekapseln und, als modernste Form, Hüllgranulate.

S t ä r k e m e h l k a p s e l n

(Capsulae amylaceae, Cachets, Oblatenkapseln) eignen sich nur zur Aufnahme von Arzneipulvern.

"Sie werden aus feinstem Weizenmehl und Weizenstärke in Gestalt dünner, rundlicher, in der Mitte vertiefter, schüssel- oder napfförmiger Blättchen hergestellt. Sie dürfen nicht brüchig sein; ihre Farbe muß rein weiß sein."
Definition der Capsulae, DAB 6, Auszug (32)

G e l a t i n e k a p s e l n

werden nach der Definition von CZETSCH-LINDENWALD und FAHRIG (15) in 2 Arten unterteilt.

a) "Weich"-Gelatinekapseln: allseitig geschlossene in einem Arbeitsgang geformte und gefüllte Kapseln, gleichgültig ob der Inhalt fest oder flüssig ist.

b) "Hart"-Gelatinekapseln: Steckkapseln, deren Herstellung und Füllung in mehreren Arbeitsgängen erfolgt.

H ü l l g r a n u l a t e ,

früher auch Mikrokapseln genannt, sind so gefertigt, daß die Größe unter 1 Millimeter und ihr Maximalvolumen

unter 1 Minim (= 0,06 cm^3) liegt. Die Hüllgranulate werden entweder durch chemisch-physikalische Koazervation oder auf mechanischem Wege durch Zentrifugalkräfte hergestellt.
HINTERWALDNER, R. 1968 (32)

Die bei Gelatinekapseln eingebürgerten Bezeichnungen "hart" und "weich" sind nicht ganz zutreffend, da hinsichtlich der Härte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Arten bestehen.

Hartgelatinekapseln dienen der Aufnahme von Arzneimitteln allein in Pulverform.

3. Historisches

Die Entwicklung (22) der ersten Kapseln begann im Jahre 1833, als die beiden französischen Apotheker MOTHES und DUBLANC das damals gegen Gonorrhoe verabreichte, übel schmeckende Mittel, Copaiva-Balsam, in einer geschmacksneutralen Form herstellen wollten. Dazu tauchten sie mit Quecksilber gefüllte Ledersäckchen in ein Gelatinebad und verschlossen nach Herausnahme der Ledersäckchen und Hineinfüllen der Substanz die Kapsel mit einem noch warmen Gelatinepfropf.

1846 stellte LEHUBY, ebenfalls ein französischer Apotheker, mit Stärke und Zucker die ersten Steckkapseln her. Der einzige Vorteil war das etwas gefälligere Aussehen. Mangelnde Hygiene, ungenaue Dosierbarkeit und zeitraubende Herstellung waren die Nachteile der ersten Kapselfabrikation.

Erst um die Jahrhundertwende gelang dem Amerikaner A. COLTON (Detroit) mit seinem Plattenpreßverfahren die erste maschinelle Kapselherstellung. Mit einer Stundenleistung von 50 -

60 000 Kapseln und Dosierungsschwankungen von 20 - 30 % war dies ein beachtlicher Fortschritt.

Heute werden die meisten Kapseln nach dem kontinuierlichen Rotationspreßverfahren (Rotary - Die - Process) hergestellt, das der Deutsch-Amerikaner R. P. SCHERER, Sohn eines Heidelberger Apothekers, in Detroit entwickelte. Die Vorteile liegen weniger bei der höheren Stundenleistung (bis zu 100 000 Kapseln), als bei der erstaunlichen Dosiergenauigkeit von $\pm$ 1 %. Neben der Dosiergenauigkeit besitzt die Kapsel, Hart- wie Weichgelatinekapsel, weitere bedeutende Vorzüge (22):

1. Sicherer Zerfall im Magen
2. Geschmacksneutralität
3. Zuverlässiger Schutz vor Sauerstoff, der ähnlich nur bei Dragees mit unbeschädigtem Überzug gewährleistet ist. Somit garantiert die Kapselform jahrelange Haltbarkeit von Medikamenten, besonders von Vitamin-Präparaten.
4. Schutz vor Licht, der durch angefärbte Kapseln, entsprechend den Vorschriften des Reichsforschungsrates für Lebensmittelfarben, verstärkt wird.
5. Dichtigkeit des Kapselmaterials für flüchtige Substanzen (z. B. ätherische Öle, Valeriansäure, Menthol), unter Umständen verstärkt mittels ringförmiger Gelatine-Banderole.

   "Eine Neuentwicklung bedeuten die "Snap-Fit-Kapseln" (Parke, Davis u. Comp.), wobei eine ringförmige Vertiefung des Kapseloberteiles in eine Rille des Unterteiles einrastet."

6. Schneller Resorptionsbeginn: Die durch Wasseraufnahme gequollene Gelatine schmilzt und löst sich im

Magen ohne Fermentaktionen oder saure Reaktionen innerhalb von wenigen Minuten auf.

B DAS PRÄPARAT PENTAZOCIN

1. Entwicklung der Substanz

Bei der Behandlung schwerster Schmerzzustände sind die Morphinderivate den übrigen Analgetica wie z. B. Pyrazolderivaten, p-Aminophenolderivaten sowie dem Indometacin und den Substanzen der Salicylsäuregruppe, was den Wirkungseintritt und die Intensität betrifft, weitaus überlegen. Problematisch ist die Anwendung des Morphin allerdings wegen seiner gravierenden Nebenwirkungen, wobei Atemdepressionen und Suchtgefahr an erster Stelle stehen.

Es war von jeher ein Anliegen der Pharmakologen und Chemiker in der ganzen Welt, ein Analgeticum zu entwickeln, das ohne gefährliche Nebenwirkungen gleiche oder zumindest annähernde Wirkung erzielt wie Morphin, ohne mit dessen Nebenwirkungen belastet zu sein. Mit der Erforschung der Morphinantagonisten ist man diesem Ziel bedeutend nahegerückt. Antagonisten sind bekanntlich Stoffe, die die Wirkung von Agonisten auf verschiedene Art und Weise beeinträchtigen; man spricht dabei von einem spezifischen (kompetitiven und nicht-kompetitiven), funktionellen und einem chemischen Antagonismus. Es kann die Wirkung des Agonisten insgesamt oder auch nur teilweise aufgehoben werden. Schließlich erzielen manche Antagonisten eine Abschwächung oder sogar eine Aufhebung von unangenehmen Nebenwirkungen des entsprechenden

Agonisten.

Große Bedeutung (1) in der Medizin fanden die Morphinantagonisten nach der Entwicklung des Nalorphin im Jahre 1941, das die atemdepressorischen und halluzinogenen Effekte seines Agonisten erheblich einschränkte. Die Entdeckung, daß diese Substanz auch eine analgetische Wirkung erzielte, leider aber auch eine Suchtgefahr nicht ausschloß, ermutigte zu weiterem Suchen nach einem suchtfreien morphinähnlichen Analgeticum. Die eigentliche Erforschung der Morphinantagonisten begann damit, daß der deutsche Chemiker POHL (49) im Jahr 1915 einen Antagonisten zum Codein synthetisierte, indem er die Methylgruppe am Stickstoffatom eines einfachen Codeinderivates durch eine Allylgruppe ersetzte. Diese Entdeckung blieb viele Jahre lang unbeachtet. Erst 1941 wurde das Interesse an analgetischen Antagonisten wieder geweckt, als es dem Chemiker WEIJLARD (61) gelang, einen Antagonisten des Morphins zu entwickeln. Auch in diesem Falle wurde die Methylgruppe ersetzt; die neue Verbindung nannte man N-Allylnomorphin oder Nalorphin. Es war ein noch stärkerer Antagonist als die von POHL entwickelte Verbindung. In zahlreichen klinischen Erprobungen und Vergleichsstudien kam man zu dem erstaunlichen Ergebnis, daß Nalorphin, obwohl bei Nagern analgetisch unwirksam, sich beim Menschen als ein dem Morphin in seiner Wirksamkeit ebenbürtiges Analgeticum erwies. Bedauerlicherweise war Nalorphin jedoch zugleich ein stark wirksames Halluzinogen und deshalb für eine Anwendung in der Medizin anstelle von Morphin unbrauchbar.

Diese Ergebnisse führten zu weiteren Forschungen auf dem

Gebiete der Opiatantagonisten. Im Jahre 1960 gelang es SYDNEY ARCHER und LOUIS S. HARRIS (2) vom Sterling-Winthrop-Forschungsinstitut in Rensselaer, New-York, drei Antagonisten der Benzomorphan-Reihe zu entwickeln: eine Allylverbindung, ein Dimethylallylderivat und das Cyclopropylmethylanalogon. Erste klinische Erprobungen im Frühjahr 1961 ergaben, daß die Allylverbindung zwar eine dreimal so starke analgetische Wirkung erzielte wie Nalorphin, ihre deutlichen Nebenwirkungen allerdings eine klinische Anwendung ausschlossen. Das Dimethylallylderivat, das in der Kurzbezeichnung "PENTAZOCIN" genannt wurde, erwies sich als schwacher Antagonist; seine analgetische Potenz war allerdings gleich der des Morphins ohne bedeutende Nebenwirkungen. Die dritte Verbindung, das Cyclopropylmethylanalogon, kurz Cyclazocin genannt, zeigte die stärkste antagonistische Wirkung und erwies sich zuglich als ein zentral wirksames Muskelrelaxans. Leider führte eine Dosierung von 2 mg schon zu psychischen Störungen, was einer Verbreitung dieser Substanz entgegenstand.

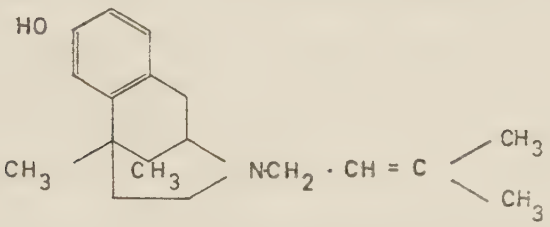
Pentazocin wurde vor allem im Hinblick auf seinen Einfluß auf die Atmung, die Magen-Darm-Funktion sowie auf zahlreiche weitere Eigenschaften weiteren klinischen Prüfungen unterzogen. Danach wurde Pentazocin für ebenso wirksam wie Morphin gehalten, wobei der Wirkungsgrad auf Milligramm-Basis 50 % betrug.

Im Oktober 1966 und später 1969 sowie 1970 hat das Experten-Komitee für Drogenabhängigkeit der WHO (63) nach Überprüfung aller vorliegenden Untersuchungen festgestellt, daß "keine Notwendigkeit bestand, Pentazocin einer nationalen

oder internationalen Betäubungsmittelkontrolle zu unterstellen".

2. Pharmakologie

Pentazocin gehört in die Gruppe der Benzomorphane, ist chemisch D,L-2'-Hydroxy-5,9-dimethyl-2- (3,3 dimethylallyl) -6,7-benzomorphan und besitzt folgende Strukturformel:



Es ist eine weiße, in säurebildenden wäßrigen Lösungen lösliche Substanz mit einem Molekulargewicht von 285,4. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 145,4 °C bis 147,2 °C. Das Präparat steht in Ampullen zu 30 mg und in Kapseln und Suppositorien zu je 50 mg Wirkstoff zur Verfügung. Sein klinisches Äquivalent zu 10 mg Morphin pro 70 kg Körpergewicht beträgt 27 mg/70 kg.

Die LD50 von Pentazocin beträgt bei der Maus bei oraler Applikation 290 $\pm$ 47 mg/kg Körpergewicht. Wenn man die im Tierversuch ermittelte akute Toxizität (LD50) zum analgetischen Effekt (ED50) in Beziehung setzt, so erhält man für Pentazocin folgenden therapeutischen Index: 290 : 3 = ca. 100. Im Vergleich dazu beträgt dieser Index für Glafenin ebenfalls 100, für Azetylsalizylsäure dagegen nur 9, für Indometacin 5 und für Phenylbutazon 3. (50)

In Blutspiegeluntersuchungen bei Affen wurde gezeigt, daß das Medikament nach intravenöser Injektion verschiedener Dosen (2,4 mg/kg und 5,5 mg/kg) schnell aus dem Blutkreislauf verschwand; nach 30 Minuten waren nur noch etwa 4 % nachweisbar. Der Gehalt im Blut verringerte sich linear mit der Zeit auf etwa 1,4 % nach 4 Stunden. 4 1/2 Stunden nach der Verabreichung verblieben noch etwa 18 % der Dosis im Gewebe, wobei die Konzentration in der Leber am höchsten war, niedriger in Niere und Milz. Im Rückenmark war die Konzentration des Medikamentes höher als in einigen Teilen des Gehirnes. Die Substanz wurde in abnehmenden Konzentrationen - in der weißen Substanz der Hirnrinde, in der Medulla, der grauen Substanz der Hirnrinde, im Mittelhirn und im Kleinhirn nachgewiesen.

Nach oraler Verabreichung markierter Substanz wurden beim Affen maximale Blutspiegel 2 bis 3 Stunden nach der Applikation erreicht. Die Halbwertzeit im Blut betrug nach Erreichung der maximalen Blutspiegel etwa 2 1/2 Stunden. Die Ausscheidung erfolgte rasch, vorwiegend in Urin und Faeces. Nach einer Einzeldosis von 100 mg oral bei gesunden Versuchspersonen betrug die höchste Konzentration im Serum 200 ng/ml etwa 2 Stunden nach Verabreichung dieser Dosis und fiel innerhalb von 5 - 6 Stunden auf 50 ng/ml graduell ab.

Zu cerebralen und neurologischen Störungen kam es bei den Tieren nur bei erheblicher Überdosierung. So führten 2,5 mg/kg i. m. injiziertes Pentazocin bei Affen lediglich zu leichter Sedierung und reduzierter Aktivität, höhere Dosen (mehr als 10 mg/kg) riefen Symptome wie Zittern, Speichel-

fluß, Konvulsionen sowie höchste Erschöpfung der Körperkräfte hervor. Eine Dosis von 6 mg/kg, viermal täglich appliziert, wurde von Affen schlecht vertragen, sie führte zu leichter bis ausgeprägter Ataxie, Zittern und Konvulsion. Ebenso kam es bei Nagern und Hunden nur bei toxischen Dosen zu Sedierung, Ataxie und verstärkter Atmung. (36)
TELFORD und BAKER (60) konnten beim Menschen selbst bei extrem hohen Pentazocin-Dosen elektroencephalographisch keine erkennbaren Konvulsionen beobachten.
KEATS und TELFORD (40) testeten die Wirkung von Pentazocin auf Atmung und Kreislauf im Vergleich mit Morphin.
Die zwei Mittel wirkten eine Stunde nach der intramuskulären Injektion gleichermaßen gegen die Reaktion auf inhaliertes CO_2. Drei Stunden nach der Injektion begann die Wirkung von Pentazocin zu schwinden, während die von Morphin bestehen blieb. DYRBERG (18) und Mitarbeiter kamen ebenso zu dem Schluß, daß Pentazocin zu Atemdepressionen führen kann und das Verhältnis bei einem Vergleich mit Pethidin auf Gewichtsbasis bei 1 : 3 liegt.
Die Wirkung von Pentazocin auf den Kreislauf war dagegen gering; auffällig war lediglich bei einer Untersuchung von BURCHARDI und VOGEL (36) ein statistisch signifikantes Ansteigen des diastolischen Blutdruckes.
JANSSENS (36) und Mitarbeiter haben die Wirkung von Pentazocin auf die Motilität des Duodenums geprüft und festgestellt, daß die Beeinflussung mit Morphin vergleichbar, jedoch weniger ausgeprägt ist. Es kommt auch nicht wie unter Morphin zu einer Tachyphylaxie. Auch wurde nachgewiesen, daß Pentazocin in geringerem Maße 5-Hydroxytryptamin (5-HT) frei-

setzt, als dies nach Morphin und verwandten Analgetica der Fall ist.

3. Die Kapsel als spezielle Applikationsform

Seit 1966 wird die Wirkung von Pentazocin in der oralen Anwendungsform untersucht. KANTOR (39) und Mitarbeiter setzten den Analgesieeffekt von Pentazocin-Tabletten à 50 mg gleich dem von 60 mg Codein. Auf ein Drittel des Analgesiegrades der intramuskulären Applikation von Codein bestimmten 2 Jahre später BEAVER (4) und Mitarbeiter die Wirksamkeit von oralen Pentazocin.
Die ersten Pentazocin-Kapseln wurden 1970 und zwar als Hartgelatine-Kapseln hergestellt. Gründe für die Einführung der Kapselform waren die oben erwähnten Vorzüge, wobei es besonders auf eine bessere Magen-Darm-Verträglichkeit ankam.

C PATIENTENGUT UND UNTERSUCHUNGSMETHODE

Die Substanz Pentazocin wurde von uns an 140 Patienten mit akuten und chronischen Schmerzen jeglicher Genese untersucht. Die Gesamtuntersuchung war untergliedert in einen Doppelblindversuch mit 40 Patienten und eine Erprobung der Wirksubstanz an 100 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik, Homburg/Saar. Diesem klinischen Teil waren Blutspiegeluntersuchungen an 5 gesunden Probanden angeschlossen.
Bei der Auswahl der Patienten wurden Alter und Geschlecht nicht berücksichtigt; Kindern unter 15 Jahren wurde Pentazocin nicht

verabreicht.

In einer Doppelblindstudie wurden bei 40 Patienten speziell gekennzeichnete Kapseln gegeben. Diese Kapseln waren auf 40 Packungen verteilt, die entweder je 9 Pentazocin-Kapseln à 50 mg oder 9 Placebos enthielten. Äußerlich waren die Kapseln nicht zu unterscheiden; die Packungen waren durch Code-Nummern verschlüsselt.

Die Wirksamkeit der Behandlung wurde mittels folgender Bewertung registriert:

1: keine Analgesie
2: schwache Analgesie
3: ausreichende Analgesie
4: vollständige Analgesie

Der Schmerzgrad war folgendermaßen unterteilt:

1: leicht
2: mäßig
3: mittel
4: stark

Dazu wurden die Uhrzeit der Anwendung, der Beginn der Analgesie (nach x Min.) sowie die Dauer (in Std.) notiert. Eventuell auftretende Nebenwirkungen und eine regelmäßige Blutdruckkontrolle, die in einen Ausgangswert und stündliche Nachmessungen aufgegliedert war, wurden gesondert erfaßt. Die routinemäßigen Laborwerte wurden registriert.

Bei der Erprobung der Wirksubstanz verfuhren wir analog, wobei Pentazocin-Kapseln à 50 mg in Tagesmengen bis zu 6 Stück verabfolgt wurden.

Für Blutspiegeluntersuchungen stellten sich fünf Studenten zur Verfügung, deren Alter, Geschlecht, Gewicht sowie der Urin-

pH-Wert und eine eventuell bestehende Diät oder sonstige Medikation registriert wurden. Im einzelnen wurden ihnen nach einer Leerblutentnahme von 20 ml eine Kapsel Pentazocin verabreicht, wonach ihnen 6 x halbstündlich wiederum 20 ml Blut entnommen wurde.

D UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Doppelblindversuch an 40 Patienten

Ziel des Versuches war ein Vergleich von Pentazocin-Kapseln mit Placebo bei Schmerzen bei operativ behandelten Patienten. Bei 20 der 40 untersuchten Patienten erzielte die verabreichte Kapsel keine Analgesie, weshalb diese Kapseln als Placebo registriert wurden. Nach Aufschlüsselung des Code kamen wir allerdings zu folgendem Ergebnis: bei 6 Patienten (Nr. 16; 21; 26; 31; 34; 38; siehe Tabellen 5/6) erzielte die verabreichte Pentazocin-Kapsel keine Wirkung; bei weiteren 6 Patienten erzielten Placebo-Kapseln eine analgetische Wirkung (Patienten-Nr. 15; 19; 25; 30; 32; 33;). Dennoch werden in der folgenden Ausführung die vermeintlich mit Placebo behandelten Patienten unter der Bezeichnung "Placebo-Patienten" und die übrigen unter "Pentazocin-Patienten" erwähnt. Die Anzahl der Behandlungstage reichte von 1 bis 4 Tagen, lediglich 1 Patient wurde während 7 Tagen behandelt. Die Anzahl der Dosen, die die Patienten an einem Tag erhielten, betrug in den meisten Fällen 3 oder weniger; 3 Patienten in der Pentazocin-Gruppe erhielten 4 x 1 Kapsel an einem Tag. Die Ergebnisse wurden in 2 Abschnitte unterteilt. Abschnitt I enthält die persönlichen Einzelheiten der Patienten und in Abschnitt II werden die Resultate der beiden Behandlungsgruppen verglichen.

Alle Ergebnisse wurden bei einem 5%igen Signifikanzspiegel geprüft.

Abschnitt I

a) Geschlechts- und Altersverteilung

Tabelle 2:

Behandlungs-gruppe	Ge-schl.	Alter (Jahre) unt. 20	üb. 20	30	40	50	60	70	Total	Durch-schnitts-alter
"Pentazocin"	M	1	3	2	3	2	-	3	14	44
	W	-	2	-	2	1	1	-	6	43
"Placebo"	M	2	3	4	1	5	-	2	17	42
	W	-	-	-	2	-	1	-	3	52
T O T A L		3	8	6	8	8	2	5	40	44

Die Unterschiede der Durchschnittsalter von Männern und Frauen waren in keiner Gruppe statistisch signifikant. Das Verhältnis von Männern und Frauen war in beiden Gruppen statistisch ähnlich, es betrug 3.4 Männer : 1.0 Frauen. Jede Gruppe hatte ein Durchschnittsalter von 44 Jahren.

b) Gewichtsverteilung

Tabelle 3:

Behandlungs-gruppe	Ge-schl.	Gewicht (kg) üb. 40	50	60	70	80	90	Total	Durch-schnitts-gewicht
"Pentazocin"	M	-	3	5	4	2	-	14	68
	W	1	4	-	1	-	-	6	55
"Placebo"	M	-	2	9	1	5	-	17	70
	W	-	1	-	1	-	1	3	75
T O T A L		1	10	14	7	7	1	40	67

Die Männer in der Pentazocin-Gruppe waren signifikant schwerer als die Frauen (p größer 0,05) die Unterschiede in der Placebo-Gruppe waren jedoch nicht statistisch signifikant. Das allgemeine Durchschnittsgewicht in der Pentazocin-Gruppe betrug 64 kg und in der Placebo-Gruppe 70 kg. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

c) Größenverteilung

Tabelle 4:

Behandlungs-gruppe	Ge-schl.	Größe (cm) üb. 150	160	170	180	Ins-ges.	Durch-schnitts-größe
"Pentazocin"	M	-	6	7	1	14	170
	W	2	4	-	-	6	160
"Placebo"	M	-	9	5	3	17	170
	W	2	1	-	-	3	158
Insgesamt		4	20	12	4	40	168

Die Durchschnittsgrößen der beiden Geschlechter wurden verglichen und in beiden Behandlungsgruppen waren die Männer signifikant größer als die Frauen (p größer 0.001 in jedem Fall). Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren nicht statistisch signifikant.

d) Diagnosen und Operationen

Die folgende Tabelle zeigt für jeden Patienten der Studie die Diagnose und die zuletzt durchgeführte Operation (bei einigen Patienten waren mehrere Operationen registriert).

Tabelle 5:

"Pentazocin"

Pat.-Nr.	Geschl.	Alter	Diagnose	Operation
2	M	29	Calcaneus-Trümmer-fraktur re	Osteosynthese
3	M	71	Infektion einer Hüft-gelenksprothese	Drainage
6	M	72	Art. Verschlußer-krankung d. r. Beines	TEA
7	M	57	Mediastinal-Tu.	Mediastino-skopie
10	M	30	Verbrennungen II. Grades (bd.Obersch.)	-
12	M	50	Gallenblasen-Karzinom	-

14	M	41	Hüftgelenksluxa-tionsfraktur	Osteosynthese
15	M	22	Verbrennungen II. Grades (Bauchbereich)	-
18	W	61	Tibiakopf-fraktur re	Osteosynthese
19	W	25	Verbrennungen II. Grades (unt.Extremität.)	-
20	M	48	Retroperitoneales Sarkom	Exstirpation
23	W	48	Paranephritischer Abszeß re	Drainage
25	M	29	Tibiakopf-fraktur re	Osteosynthese
28	W	51	Melanom a. li Oberschenkel	Amputation
29	W	29	Sigma-Tu.	Resektion
30	M	36	Beckenringfraktur bds	-
32	M	40	Osteomyelitis in d. re Tibia	Sequestrotomi
33	M	77	Art. Durchblu-tungsstörung	Amputation
35	W	43	Ischialgie re	-
39	M	17	Prellung d. Lenden-muskulatur li	-

Tabelle 6:

"Placebo"

Pat.-Nr.	Geschl.	Alter	Diagnose	Operation
1	M	26	Handwurzelluxa-tionsfraktur bds	Osteosynthese
4	M	72	Art. Embolie im re U-Schenkel	Amputation
5	M	35	Unterschenkel-quetschung re	Wundversorgu
8	M	15	Pleuraverwachsung	Dekortikatio
9	M	34	Hüftgelenksluxa-tionsfraktur re	Reposition
11	M	25	Polytrauma	Thorakotomie-Osteosynthes
13	M	18	Schädelhirntrauma	-

16	M	28	Meniskopathie li med.	Meniskektomie
17	M	59	Rectum-Karzinom Ileus	Rectum-Amp.
21	M	52	Steißbeinchordom	Exstirpation
22	W	48	Mamma-Karzinom Ischialgie Zust. n. Ablatio	-
24	M	58	Art. Durchblutungsstörung d. unt. Extrem Zust. n. Bypass-Op.	-
26	W	44	Mamma-Karzinom re	Mastektomie
27	M	33	Osteomyelitis Tibia li	Sequestrotomie
31	M	42	Fibulafraktur li	Gipsbehandlung
34	M	37	Bursitis olecrani bds	Incision
36	W	65	Divertikulose, PCP	-
37	M	71	Art. Durchblutungsstörungen d. unt. Extr.	Bypass-Op.
38	M	53	Osteomyelitis Tibia re	-
40	M	58	Art. Durchblungsstörung d. unt. Extr.	TEA

e) Weitere Medikation

Tabelle 7:

In der folgenden Tabelle werden die Medikamente aufgeführt, die die Patienten außer Pentazocin vor, während oder unmittelbar nach dem Versuch erhielten:

Pat.-Nr.	Behandlungsgruppe	Andere Medikation
5	Placebo	Dolantin Ampullen
12	Pentazocin	Novalgin
25	Pentazocin	Spasmo-Cibalgin Supp.
26	Placebo	Pantopon

28	Pentazocin	Spasmo-Cibalgin Supp.
29	Pentazocin	Dolviran
31	Placebo	Dolosal
35	Pentazocin	Delphimix Ampullen (Wurzel-Anästhesie-Novocain + Deltacortril)
36	Placebo	Amuno-Suppositorien
38	Placebo	Dolviran

In den meisten Fällen, in denen außer den Test-Kapseln weitere Analgetica verabreicht wurden, geschah dies in genügender Zeitspanne vor oder nach dem Versuch. In wenigen Fällen mußte das Analgeticum - es handelte sich entweder um Dolantin oder sonstige starke Analgetica - während des laufenden Versuches gegeben werden, um die Patienten zumeist während der Nacht schmerzfrei zu halten. Auch dann wurde die nächste Testdosis erst gegeben, nachdem man erwarten konnte, daß die Wirkung des vorher gegebenen Medikamentes abgeklungen war.

Abschnitt II

Dieser Abschnitt behandelt die individuelle Reaktion auf die Behandlung.

a) Anzahl der Behandlungstage

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Behandlungstage für die Patienten der beiden Behandlungsgruppen.

Behandlungs-gruppe	Anzahl d. Behandlungstage 1	2	3	4	üb. 4	Patienten-zahl gesamt
Pentazocin	6	4	6	3	1	20
Placebo	14	5	-	1	-	20
Insgesamt	20	9	6	4	1	40

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 2 1/2 Tage in der Pentazocin-Gruppe und einen Tag in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p größer 0.02). Wie später aufgeführt werden wird, wurden mit den Placebo-Kapseln keine Schmerzerleichterungen erreicht und bei den Patienten in der Placebo-Gruppe wurde daher der Versuch schneller beendet als in der Pentazocin-Gruppe.

b) Anzahl der verabreichten Kapseln

Tabelle 9:

Die meisten Patienten erhielten täglich drei oder weniger Kapseln. An 3 Patienten in der Pentazocin-Gruppe wurden an einem Tag während ihrer Behandlungsperiode 4 Kapseln verabreicht.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der insgesamt an die Patienten verabreichten Kapseln während des Versuches.

Behandlungs-gruppe	Anzahl der Kapseln 2	3	4	5	6	7	8	9	Anzahl der Kapseln insg.	Anzahl d. Pat.insg.
"Pentazocin"	-	7	2	1	4	1	-	5	110	20
"Placebo"	7	8	2	2	1	-	-	-	62	20
Insgesamt	7	15	4	3	5	1	-	5	172	40

Die durchschnittliche Anzahl der verabreichten Kapseln betrug bei der Pentazocin-Gruppe 5,5 und in der Placebo-Gruppe 3. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p größer 0.002). Auch hier kann der Unterschied in der Anzahl der verabreichten Einzeldosen auf die Tatsache zurückgeführt werden, daß die Placebo-Kapseln keine Analgesie bewirkten.

c) Schmerzintensität

Tabelle 10:

Die Schmerzintensität wurde bei jeder Dosis registriert. Die Schmerzstärke variierte bei jedem Patienten. Da es nicht möglich ist, die Schmerzstärke für jeden der 40 Patienten aufzuzeigen, wurde eine Verteilung der insgesamt verabreichten Einzeldosen bei jeder Schmerzstärke für jede Behandlungsgruppe vorgenommen. Die Anzahl der Patienten, die im jeweiligen Fall betroffen war, wird in Klammern angegeben.

Behandlungs-gruppe	Schmerzintensität mäßig	mittel	stark	Anzahl der Dosen insg.
"Pentazocin"	23 (8)	64 (19)	23 (12)	110
"Placebo"	5 (4)	38 (16)	19 (11)	62
Insgesamt	28 (12)	102 (35)	42 (23)	172

Die obige Tabelle zeigt z. B. daß von den 20 Patienten in der Pentazocin-Gruppe 8 Patienten bei mindestens einer Gelegenheit an mäßigen Schmerzen litten und diese Patienten für die mäßigen Schmerzen insgesamt 23 Kapseln erhielten. Von den 20 Patienten in der Placebo-Gruppe hatten 11 zu einem Zeitpunkt des Versuches starke Schmer-

zen und erhielten insgesamt 19 Kapseln zur Linderung dieser starken Schmerzen.

d) Anzahl der Patienten, bei denen eine Wirkung erzielt wurde

Tabelle 11:

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Patienten, bei denen eine Schmerzlinderung erzielt wurde. Die Ergebnisse in dieser und den folgenden Abschnitten werden für die 3 Schmerzgruppen getrennt aufgeführt.

Schmerzstärke	Behandlungsgruppe	Anzahl d. Pat., die eine Wirkung verspürten von allen; einigen; keiner D.			Gesamtzahl d. Patienten
mäßig	"Pentazocin"	8	-	-	8
	"Placebo"	-	-	4	4
mittel	"Pentazocin"	16	3	-	19
	"Placebo"	-	-	16	16
stark	"Pentazocin"	9	-	3	12
	"Placebo"	-	-	11	11

Bei keinem Patienten in der Placebo-Gruppe wurde mit Placebo-Dosis eine Wirkung erzielt. Alle Pentazocin-Dosen, die bei mäßigen Schmerzen verabreicht wurden, erzielten eine Wirkung. Bis auf 3 Pentazocin-Dosen bewirkten alle Dosen, die bei mittelstarken Schmerzen gegeben wurden, eine Schmerzlinderung. Gleichfalls wurden mit Ausnahme von 3 Dosen Pentazocin bei den starken Schmerzen Erleichterung erzielt. In der Gruppe mäßige Schmerzen verspürten 100 % der Pentazocin-Patienten und 0 % Placebo-Patienten bei einigen oder allen ihren Do-

sen eine Wirkung. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p größer 0.01). In der Gruppe mit mittelstarken Schmerzen war es ähnlich, die Prozentzahl der Patienten, die Erleichterung von einigen oder allen verabreichten Kapseln erhielten, betrug in der Pentazocin-Gruppe 100 % und 0 % in der Placebo-Gruppe.
Dieser Unterschied ist ebenfalls statistisch signifikant (p größer 0.001). In der Gruppe starke Schmerzen wurde bei 75 % der Pentazocin-Patienten und bei 0 % der Placebo-Patienten mit einigen oder allen verabreichten Dosen über eine Wirkung berichtet. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p größer 0.001).

e) Intervall bis zum Wirkungseintritt (Minuten)

Tabelle 12:

Diese Angaben wurden für die Patienten in der Placebo-Gruppe nicht notiert, da keines der verabreichten Placeboseine Schmerzerleichterung brachte. Für die Patienten in der Pentazocin-Gruppe wurden das durchschnittliche Intervall bis zum Wirkungseintritt für jede Schmerzstärke errechnet. Die Verteilung der Mittelwerte werden nachstehend aufgeführt.

Schmerzstärke	Durchschnittl. Intervall bis zum Wirkungseintritt (Minuten) unt. 20	üb. 20	30	40	50	60	Gesamtzahl der Pat.
mäßig	-	2	3	2	1	-	8
mittel	-	3	8	7	1	-	19
stark	1	2	2	3	-	1	9

Das durchschnittliche Zeitintervall bis zum Wirkungseintritt (d. h. das Mittel der Mittelwerte) betrug 35 Minuten bei mäßigen Schmerzen, 36 Minuten bei mittelstarken Schmerzen und 35 Minuten bei starken Schmerzen. Es war nicht möglich, diese Werte statistisch zu vergleichen, da die Gruppen nicht unabhängig voneinander waren - ein Patient konnte in alle drei Gruppen eingegliedert werden.

f) Dauer der Analgesie

Bei den Patienten der Placebo-Gruppe wurde diese Information wiederum nicht festgehalten, da keines der Placebos eine analgetische Wirkung zeigte. Bei den Patienten der Pentazocin-Gruppe war es nicht immer möglich, die durchschnittliche Analgesiedauer festzuhalten, da einige Patienten den Zeitpunkt des erneuten Schmerzeintrittes nicht genau bestimmen konnten. Die Analgesiedauer wurde hierbei entweder mit "bis zum nächsten Morgen" oder "bis zum späten Nachmittag" kommentiert, was einer Zeitspanne von mindestens 8 Stunden entsprach. Die registrierten Daten wurden jedoch für alle drei Schmerzgruppen wie folgt zusammengefaßt:

1) mäßige Schmerzen

Die durchschnittliche Analgesiedauer bei den Dosen, die bei mäßigen Schmerzen verabreicht wurden, wurde, wenn möglich, errechnet und der durchschnittliche Mittelwert (d. h. Durchschnitt der Mittelwerte) betrug

5,0 Stunden. Zusätzlich zu diesen Dosen für die die Analgesiedauer in Stunden notiert wurde, erhielten 7 Patienten insgesamt 12 Abenddosen und in jedem Fall dauerte die Analgesie bis zum nächsten Tag. Ein Patient erhielt auch eine Morgendosis, die bis "zum späten Nachmittag" wirkte.

2) mittlere Schmerzen

Tabelle 13 :

In der folgenden Tabelle wird die Verteilung der durchschnittlichen Analgesiedauer angegeben.

Durchschnittl. Analgesiedauer (Std.) über 0.0	2.5	5.0	7.5	Gesamtzahl d. Pat.	Gesamtdurchschn.
2	13	3	1	19	3.8

Zusätzlich zu den Dosen, die als Grundlage für die obigen Mittelwerte dienten, wurden 13 Dosen abends an 11 Patienten verabreicht. In jedem Fall dauerte die Analgesie mindestens bis zum nächsten Morgen. Dem Patienten Nr. 6 wurde eine Dosis um 23.15 Uhr verabreicht; er schlief von Mitternacht bis 4.00 Uhr. Patient Nr. 32 erhielt eine Dosis um 4.00 Uhr und die Analgesie dauerte bis "zum Nachmittag".

3) starke Schmerzen

Tabelle 14

Patient Nr. 29 erhielt nur eine Dosis für seine starken Schmerzen um 22.00 Uhr und schlief gut bis zum nächsten Morgen. Patient Nr. 33 erhielt für seine

starken Schmerzen drei Dosen und die Wirkungsdauer von 2 dieser 3 Dosen betrug 3 und 4 Stunden. Die 3. Dosis wurde um 19.30 Uhr verabreicht und die Analgesie dauerte bis zum nächsten Tag. Die Verteilung der durchschnittlichen Analgesiedauer für die übrigen 10 Patienten mit starken Schmerzen ist wie folgt:

Durchschnittl. Analgesiedauer (Std.) über 0.0	2.5	5.0	7.5	Gesamtzahl der Pat.
3	5	1	1	10

g) Medikamentenwirkung

Tabelle 15:

Für jede Dosis wurde der Effekt mit "kein", "schlecht", "ausreichend" oder "vollständig" angegeben. Die Medikamentenwirkung war bei jeder Placebo-Dosis gleich null.

Der durchschnittliche Medikamenteneffekt in der Pentazocin-Gruppe wurde für jeden Patienten und für jede Schmerzkategorie aufgrund der Skala 1 = kein, 2 = schlecht, 3 = ausreichend und 4 = vollständig errechnet. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung dieser Durchschnittswerte.

Schmerzstärke	Durchschnittl. Medikamentenwirkung Pentazocin				Gesamtzahl der Pat.
	1	2	3	4	
mäßig	-	-	3	5	8
mittel	-	7	6	6	19
stark	3	4	1	4	12

Der durchschnittliche Mittelwert der Medikamentenwirkung betrug bei mäßigen Schmerzen 3,6, bei mittleren Schmerzen 3.0 und bei starken Schmerzen 2.6.

h) Nebenerscheinungen

Bei den Placebo-Patienten traten keine Nebenerscheinungen auf. In der Pentazocin-Gruppe wurde am häufigsten über Schläfrigkeit und Benommenheit berichtet. Sechs Patienten wurden nach jeder Kapsel müde, benommen oder schläfrig, ein Patient "wurde nach jeder Kapsel beim Einsetzen der Wirkung müde", ein Patient war "nach jeder Kapsel für ungefähr eine halbe Stunde stark sediert" und ein Patient fiel nach der Einnahme zweimal in einen tiefen Schlaf. Patient Nr. 18 war während des Versuches tagsüber müde und schlief nachts meistens gut, was außerhalb des Versuches nicht der Fall war. Ein Patient litt nach jeder Kapsel an leichten Schwindelgefühlen und ein anderer Patient beklagte sich über Übelkeit. Patient Nr. 30 litt unter Hitzewallungen und Schwitzen bei 3 Gelegenheiten und nach der vierten Kapsel reagierte er mit einem stark juckenden Hautausschlag. Wegen dieser starken Nebenwirkungen, die auch bei Verabreichung von Handelsware Pentazocin (Fortral^{R}) als Kontrolle auftraten, wurde der Versuch nach der 4. Kapsel abgebrochen. Die Nebenerscheinungen gingen nach dem Absetzen der Medikamente zurück. Patient Nr. 35 litt einmal an Erbrechen und hatte leichte Schweißausbrüche für 1 bis 1 1/2 Stunden nach jeder Kapsel. Eine Pentazocin-Injektion, die am ersten Versuchstag verab-

reicht wurde, rief Kopfschmerzen und Schwindel hervor.

Tabelle 16:

Weitere Kommentare

Pat.-Nr.	Behandlungs-gruppe	Kommentar
3	Pentazocin	Patient war mit der Wirkung der Kapsel unzufrieden und verlangte etwas stärkeres.
11	Placebo	Der Patient erklärte, daß die Kapseln eine zufriedenstellende Analgesie hervorriefen, besorgte sich jedoch heimlich beim Pflegepersonal andere Analgetica. Folgerung: Die Kapseln waren unwirksam und der Patient log.
18	Pentazocin	Patient war sehr wehleidig.
20	Pentazocin	Einen Tag nach Versuchsbeginn, am 12.7.72, wurde der Patient in ein anderes Krankenhaus verlegt.

i) Blutdruckmessungen

Tabelle 17:

Bei allen Patienten wurden die Blutdruckmessungen registriert. In den meisten Fällen waren die Schwankungen des Blutdruckes zwischen den Messungen gering, und bei vielen Patienten wurden keine Änderungen beobachtet. 9 Patienten wiesen eine Veränderung im systolischen Blutdruck von mehr als 15 mmHg oder eine Schwankung im diastolischen Blutdruck von mehr als 10 mmHg auf. Einzelheiten dieser Patienten sind wie folgt: (Die Behandlungsgruppe PE = Pentazocin, PL = Placebo wird in Klammern nach der Patientennummer angegeben).

Pat.-Nr.	Versuchstag	RR-Messungen 1.	2.	3.	4.
13 (PL)	1	180/100	150/80	140/70	-
14 (PE)	1	130/90	125/70	110/60	-
	2	120/80	120/80	120/80	-
15 (PE)	1	130/80	130/80	130/80	-
	2	-	120/80	120/80	-
	3	-	115/60	115/60	-
	4	120/80	120/80	-	-
18 (PE)	1	140/70	140/70	145/70	-
	2	110/60	110/60	110/60	-
	3	130/60	130/60	130/60	-
	n. d. Versuch	130/60	-	-	-
23 (PE)	1	120/60	120/60	120/60	-
	2	120/60	120/60	-	-
	3	120/60	-	-	-
	4	120/60	-	-	-
	5	120/60	120/60	-	-
	6	120/80	120/80	-	-
	7	130/80	130/80	-	-
	n. d. Versuch	120/60	-	-	-
24 (PL)	1	210/100	200/100	200/100	-
	n. d. Versuch	180/90	-	-	-
26 (PL)	1	110/80	90/55	110/60	-
29 (PE)	1	90/60	100/70	-	-
	2	-	120/80	-	-
	4	-	120/90	-	-
35 (PE)	1	140/80	140/80	140/80	-
	2	190/80	170/80	170/80	-
	3	150/80	150/80	150/80	150/80

k) Laborergebnisse

Tabelle 18/19:

Bei der Mehrzahl der Patienten wurden die routinemäßigen Laborkontrollen notiert. Diese Messungen wurden unabhängig von der Doppelblindstudie durchgeführt, so daß es sich bei vielen Laborwerten lediglich um einmalige Kontrollen und nicht um tägliche vergleichende Messungen handelt. In die folgende Tabelle wurden nur die Messungen

einbezogen, die einen aussagekräftigen Vergleich der wesentlichen Parameter erlauben.

Tabelle 18:

"Pentazocin-Patienten"

Pat.-Nr.	Versuchstag	Hb	Hkt	Leukoz.	BSG	andere U.
3	v. d.Versuch	11,6	36	9600	116/123	-
	1. Tag	12,1	38	5900	110/122	-
6	1. Tag	16,2	47	7700	20/44	Kreat.1,38
	n.d.Versuch	12,7	39	6900	-	-
7	v.d.Versuch	11,9	37	-	-	-
	1. Tag	10,8	34	14000	-	-
	n.d.Versuch	11,7	34	15000	-	-
10	1. Tag	13,5	37	7800	-	Kreat.0,97
	2. Tag	14,4	43	8500	-	-
	n.d.Versuch	15,8	48	8400	-	-
14	v.d.Versuch	12,6	37	14300	7/20	-
	1. Tag	10,2	33	19800	-	-
	n.d.Versuch	10,5	30	12800	120/140	-
15	v.d.Versuch	11,8	36	8100	70/97	-
	4. Tag	12,6	38	8100	45/81	-
18	1. Tag	11,6	34	5200	-	-
	2. Tag	11,1	33	7200	-	-
	4. Tag	10,1	31	8600	-	-
	n.d.Versuch	12,4	38	5200	-	-
19	v.d.Versuch	14,4	48	10900	-	-
	1. Tag	12,8	39	15600	-	-
	3. Tag	11,7	40	7400	-	-
	n.d.Versuch	10,5	34	8200	-	Kreat.0,85
23	v.d.Versuch	10,4	32	8300	-	-
	1. Tag	10,5	34	9000	-	Kreat.1,02
	2. Tag	11,5	36	7500	-	-
	3. Tag	10,0	34	10400	-	Kreat.0,8 SGOT 13 SGPT 17 alk.PH 65
	4. Tag	10,5	31	18200	-	-
	5. Tag	12,0	36	11500	-	-
25	v.d.Versuch	13,1	40	-	-	-
	n.d.Versuch	14,2	40	6300	-	-

Pat.-Nr.	Versuchstag	Hb	Hkt	Leukoz.	BSG	andere
29	v.d.Versuch	9,2	28	9000	-	-
	3. Tag	10,8	33	6400	80/113	-
	4. Tag	12,0	36	8400	-	-
	n.d.Versuch	12,9	40	-	-	-
30	1. Tag	10,3	35	15600	-	-
	n.d.Versuch	10,7	32	18800	-	Kreat.0
32	v.d.Versuch	11,5	35	8600	126/134	Blz. 99
	n.d.Versuch	11,4	34,2	8000	-	-
33	v.d.Versuch	11,3	34	9700	-	Kreat.1
	1. Tag	9,6	31	8200	-	-

Tabelle 19:

"Placebo-Patienten"

Pat.-Nr.	Versuchstag	Hb	Hkt	Leukoz.	BSG	andere
4	1. Tag	10,1	31	18000	-	-
	n.d.Versuch	11,2	36	16800	-	-
9	v.d.Versuch	12,0	37	-	-	-
	1. Tag	11,4	33	16100	-	-
	n.d.Versuch	11,4	36	13600	-	-
13	v.d.Versuch	11,1	36	10900	-	-
	1. Tag	11,6	36	10100	-	-
	n.d.Versuch	11,5	36	8800	-	-
17	1. Tag	8,9	30	8900	-	Kreat.1
	n.d.Versuch	9,3	31	6300	-	-
24	v.d.Versuch	12,6	39	9200	83/121	-
	n.d.Versuch	11,6	39	8700	-	Kreat.1
26	1. Tag	11,0	32	12700	-	-
	n.d.Versuch	9,8	29	8500	-	-
27	v.d.Versuch	15,9	47	8200	-	Blz.108
	2. Tag	15,5	45	10400	40/65	Blz.117

2. Offener Versuch mit Pentazocin-Kapseln an 100 Patienten

In diesem Versuch wurden Pentazocin-Kapseln in einer Dosierung von 50 mg Wirksubstanz je Einzeldosis bei Patienten mit vor-

wiegend postoperativen Schmerzen in der allgemeinen Chirurgie erprobt.

Es handelte sich um einen offenen Versuch, wobei die Anzahl der Behandlungstage pro Patient zwischen 1 und 14 schwankte. Die Anzahl der Dosen, die an einem bestimmten Tag verabreicht wurden, lag in den meisten Fällen bei 3 und weniger. Der Schmerzgrad wurde bei jeder Dosis registriert, ebenso das Intervall bis zum Einsetzen der Schmerzerleichterung, die Dauer der Analgesie und die allgemeine Wirkung des Arzneimittels.

Von den 100 behandelten Patienten konnten 5 in der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Die Gründe für die Ausschlüsse sind aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

Tabelle 20:

Pat.-Nr.	Grund für den Ausschluß
8	Die Informationen von diesem psychisch alterierten Patienten waren sehr unzuverlässig. Der Versuch wurde nach 4 Kapseln abgebrochen.
22	Um sein Husten zu lindern, mißbrauchte der Patient beträchtliche Mengen Dolviran. Er nahm auch Dolviran als die Pentazocin-Kapseln nicht immer den gewünschten Effekt zeigten. Der Versuch wurde nach 8 Kapseln abgebrochen.
47	Unzuverlässige Patientenangaben - Patientin bemitleidete sich selbst sehr. Laut ihrer Aussage änderten sich die Schmerzen im abdominalen Bereich, Kopf und Hals nur sehr wenig nach 2 Kapseln.
52	Bei diesem Patienten manifestierten sich die arteriellen Verkalkungsprozesse ebenfalls in den cerebralen Gefässen und beeinflußten beträchtlich seine Psyche. Auf die Fragen bezüglich der Wirksamkeit der Kapseln gab er meistens positive Antworten, obwohl er laut Aussage des Pflegepersonals anschließend immer noch starke Analgetica, wie z. B. Glifanan und Dolviran, erhielt.
82	Patient mißbrauchte während des Versuchs heimlich andere Analgetica.

Alle Ergebnisse wurden bei einem 5%igen Signifikanzspiegel geprüft. Auch diese Ergebnisse wurden in 2 Abschnitte unterteilt, wobei Abschnitt I die persönlichen Einzelheiten der Patienten und Abschnitt II die Reaktionen auf die Behandlung beinhalten.

Abschnitt I

a) Alters- und Geschlechtsverteilung

Tabelle 21:

Geschl.	Alter unt. 20	üb. 20	30	40	50	60	70	Insgesamt	Durchschnitt
M	3	15	11	10	17	5	7	68	43
W	3	2	3	8	5	4	2	27	46
T O T A L	6	17	14	18	22	9	9	95	44,6

Der Unterschied im Durchschnittsalter zwischen Männern und Frauen war statistisch nicht signifikant. Die Geschlechtsverteilung war 2,5 Männer : 1,0 Frauen.

b) Gewichtsverteilung

Tabelle 22:

Geschl.	Gewicht (kg) über 40	50	60	70	80	90	Insgesamt	Durchschnitt
M	1	5	24	23	12	3	68	70
W	2	10	8	4	2	1	27	63
T O T A L	3	15	32	27	14	4	95	68

Die Männer waren signifikant schwerer als die Frauen (p größer 0,02). Das Durchschnittsgewicht betrug 68 kg.

c) Größenverteilung

Tabelle 23:

Geschl.	Größe (cm) über 150	160	170	180	Insgesamt	Durchschnitt
M	-	32	32	4	68	170
W	8	18	1	-	27	161
T O T A L	8	50	33	4	95	167

Die Durchschnittsgröße betrug bei den Männern 170 cm und bei den Frauen 161 cm. Die durchschnittliche Größe betrug 167 cm.

d) Diagnosen

Tabelle 24:

Die meisten Patienten litten an Schmerzen, die orthopädischer Ursache waren oder auf mehrere Verletzungen aufgrund von Unfällen zurückzuführen waren. Mehrere Patienten hatten maligne Erkrankungen. Die Diagnosen sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

Pat.-Nr.	Alter	Diagnose
1	30	Hüftgelenksluxation re
2	26	Zustand n. Unterschenkelamputation li
3	51	Osteomyelitis re Tibia
4	23	Beckenfraktur
5	16	Osteosarkom dist. Femur li
6	15	Lateraler Bandabriß re Kniegelenk
7	55	Art. Durchblutungsstörung im re Bein
8	33	Pankreatitis
9	26	Ileitis terminalis
10	50	Art. Durchblutgsstörung li U-schenkel
11	55	Osteomyelitis Tibia re
12	47	Coxarthrose li
13	65	Art. Durchblutungsstörung bds unt. Extrem.
14	55	Patellafraktur re
15	70	Chordom (Steißbein)
16	57	Rippenserienfraktur
17	23	Polytrauma
18	23	Polytrauma
19	15	Osteosarkom dist. Femur li
20	50	Proktitis Hämorrhoiden
21	29	Oberschenkelfraktur li

Pat.-Nr.	Alter	Diagnose
22	46	Bronchialkarzinom (re Mittellappen)
23	29	Sprunggelenksfraktur re
24	29	Lunatummalazie re
25	32	Thoraxschussverletzung re Mittellappen
26	31	Osteochondritis dissecans li Kniegelenk
27	49	Bronchialkarzinom
28	31	Rektumkarzinom
29	32	Unterschenkel- u. Sprunggelenksfraktur re
30	63	Pseudarthrose n. Radiusfraktur re
31	49	Mammakarzinom re
32	26	Meniskusabriß
33	46	Kolonkarzinom (Sigmakarzinom)
34	34	Polytrauma
35	38	Bauchhautnekrosen (gesamt. Unterbauch)
36	50	Malignes Melanom re U-schenkel
37	78	Pleuritis re
38	25	Schenkelhalsfraktur re
39	42	Pleuraschwarte li
40	35	Tibiapseudozyste re
41	60	Patholog. Tibiakopffraktur re
42	35	Mesenterialzyste
43	50	Thoraxwandfistel li
44	34	Unterschenkelquetschung re
45	18	Verbrennung II. Grades (Unterbauch u. bds Oberschenkel)
46	53	Pankreaskopfkarzinom
47	74	Nabelhernie
48	74	Art. Durchblutungsstörung re U-schenkel
49	41	Komplizierte Ober- u. Unterschenkelfraktur re
50	40	Tibiakopffraktur li
51	21	Hüftpfannen- u. subtrochantere Oberschenkelfraktur re
52	67	Art. Durchbltutungsstörung unt. Extrem bds
53	43	Chron. Pankreatitis
54	57	Art. Durchblutungsstörung li U-schenkel
55	40	Tibiakopftrümmerfraktur re
56	50	Tibiakopffraktur li
57	26	Polytrauma

Pat.-Nr.	Alter	Diagnose
58	40	Rektumkarzinom
59	59	Arthritis rheumatica li Schultergelenk
60	23	Chron. Osteomyelitis re Tibia
61	25	Schädelfraktur
62	56	Osteomyelitis li Sprunggelenk
63	52	Rektumkarzinom
64	44	Verbrennung II. Grades (Brust u. Bauchbereich)
65	60	Verbrennung II. Grades (bd. unt. Extremitäten)
66	17	Akutes Abdomen
67	56	Offene Fibulafraktur li
68	37	Chron. Osteomyelitis li Femur
69	74	Art. Durchblutungsstörung bds unt. Extrem.
70	26	Handwurzelluxationsfraktur bds
71	41	Chron. Osteomyelitis re Tibia
72	56	Bronchialkarzinom li
73	68	Mammakarzinom re
74	63	Art. Embolie d. art. fem. li
75	71	Art. Durchblutungsstörung bds unt. Extrem.
76	65	Inguinalhernie re
77	58	Art. Durchblutungsstörung bds unt. Extrem.
78	72	Art. Embolie Zustand n. Amputation d. re O-schenkel
79	63	Rektumkarzinom
80	34	Hüftgelenksluxationsfraktur re
81	72	Art. Durchblutungsstörung li U-schenkel
82	35	Unterschenkelquetschung re
83	15	Pleuraverwachsung re
84	25	Verbrennungen II. Grades (Rücken)
85	59	Rektumkarzinom
86	58	Art. Durchblutungsstörung re unt. Extrem.
87	48	Paranephritischer Abszeß re
88	64	Polytrauma
89	33	Osteomyelitis re Tibia
90	36	Beckenringfraktur bds
91	52	Steißbeinchordom
92	48	Mammakarzinom re
93	42	Fibulafraktur li
94	29	Sigma-Tumor

Pat.-Nr.	Alter	Diagnose
95	77	Art. Durchblutungsstörung bds unt. Extrem.
96	71	Art. Durchblutungsstörung bds unt. Extrem.
97	53	Osteomyelitis Tibia re
98	58	Art. Durchblutungsstörung bds unt. Extrem.
99	40	Osteomyelitis li Sprunggelenk
100	43	Ischialgie re

e) Weitere Medikation

Tabelle 25:

Aus den gleichen Gründen wie im Doppelblindversuch mußten auch im offenen Versuch verschiedentlich andere Analgetica vor und während des Testes verabreicht werden. Die Zeitspannen der Applikation waren jedoch so gewählt, daß es nicht zur Überschneidung der einzelnen Wirkzeiten kam.

In der folgenden Tabelle sind die Medikamente aufgeführt, die die Patienten vor, während oder unmittelbar nach dem Versuch erhielten.

Andere Medikamente									Insgesamt	Anzahl d. Patienten
A	B	C	D	E	F	G	H	I		
12	3	1	2	5	4	2	3	4	36	22

Schlüssel: A: Dolviran
B: Spasmo-Cibalgin
C: Dolosal
D: Optalidon
E: Novalgin
F: Fortral Amp.
G: Dolantin
H: Pantopon
I: Glifanan

Abschnitt II

a) Anzahl der Behandlungstage

Tabelle 26:

In der folgenden Tabelle werden die tatsächlichen Behandlungstage, an denen das Versuchspräparat gegeben wurde,

aufgeführt. Bei einigen Patienten wurde die Behandlung für kurze Zeit unterbrochen, so daß die Versuchsdauer in einigen Fällen etwas länger war als die Anzahl der Behandlungstage.

Anzahl der Behandlungstage														Gesamtzahl
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	d. Patieten
8	30	13	11	13	5	6	4	-	1	1	1	-	2	95

Bei 7 Patienten wurde die Behandlung aufgrund der schlechten Wirkung der Kapseln verkürzt. 2 Patienten wurden verlegt und der Versuch daher gestoppt und bei 2 Patienten wurde die Behandlung wegen der Schwere der Nebenerscheinungen abgebrochen.

b) Anzahl der Dosen

Tabelle 27:

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Gesamtzahl der an die Patienten während des Versuches verabreichten Dosen.

Anzahl der Dosen				Gesamtzahl	Gesamtzahl
0-5	5-10	10-15	üb. 15	d. Dosen	d. Pat.
49	29	7	10	683	95

Die meisten Patienten erhielten täglich 3 oder weniger Dosen. 7 Patienten bekamen 20 Kapseln, 16 bekamen 3 Kapseln an einem Tage während der Behandlung. Durchschnittlich wurden 7 Einzeldosen pro Patient verabreicht.

c) Schmerzgrade

Tabelle 28:

Die Stärke des Schmerzes wurde zum Zeitpunkt jeder Dosis festgehalten und bei jedem Patienten war die Schmerzstärke zwischen den Dosen unterschiedlich. Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Gesamtzahl der Dosen, die bei jedem Grad des Anfangschmerzes gegeben wurden.

Die Patientenzahl, die in den einzelnen Gruppen betroffen war, wird in Klammern angegeben.

Schmerzstärke leicht	mäßig	mittel	stark	Gesamtzahl der Dosen
1 (1)	130 (59)	364 (85)	193 (62)	688

Die obige Tabelle zeigt z. B., daß von den 95 Patienten, die analysiert wurden, 85 bei mindestens einer Gelegenheit an mittelstarken Schmerzen litten und daß die Gesamtzahl der Dosen, die diese Patienten mit mittelstarken Schmerzen erhielten, 364 betrug.
Die folgenden Abschnitte behandeln lediglich die Dosen, die für mäßige, mittelstarke und starke Schmerzen gegeben wurden.

d) Anzahl der Patienten, bei denen Schmerzlinderung erzielt wurde

Tabelle 29:

Die Ergebnisse in diesem und den folgenden Abschnitten werden getrennt nach den 3 Gruppen der Schmerzstärke aufgeführt.

Schmerzstärke	Patientenzahl mit Schmerzerleichterung alle Dos.	einige Dos.	keine Dos.	Gesamtz. d. Pat.
mäßige	58	1	-	59
mittlere	77	8	-	85
starke	47	11	4	62

Außer einer Dosis, die bei mäßigem Schmerzen gegeben wurde, bewirkten alle Pentazocin-Dosen eine Schmerzerleichterung. Bei mittelstarken Schmerzen wurde - außer bei 11 Dosen (7 Patienten) - Erleichterung und bei den starken Schmerzen außer bei 23 Dosen (14 Patienten) Linderung erzielt. In den Gruppen mäßige und mittelstarke Schmerzen wurde bei 100 % der Patienten Schmerzerleichterung mit einigen oder allen verabreichten Dosen erzielt. 94 % der Patienten der Gruppe starke Schmerzen hatten bei einigen oder allen ihren Dosen Schmerzerleichterung. Ein statistischer Vergleich dieser Prozentangaben war wegen der Abhängigkeit der Gruppen untereinander nicht möglich - ein Patient konnte in alle 3 Gruppen eingegliedert werden.

e) Zeitraum bis zum Eintritt der Linderung

Tabelle 30:

Die durchschnittliche Dauer bis zum Einsetzen der Wirkung in jeder Schmerzkategorie wurde für jeden Patienten errechnet. Die Durchschnittswerte für die Patienten, die Schmerzerleichterung von einigen oder allen ihren Dosen erhielten, werden nachstehend wiedergegeben.

Schmerzstärke	Durchschnittl. Intervall bis zum Einsetzen d. Wirkung (Min.)						Gesamtzahl d. Pat.
	üb. 20	30	40	50	60	70	
mäßig	5	21	19	12	2	-	59
mittlere	9	28	30	14	4	-	85
starke	5	19	21	8	4	1	58

Die durchschnittlichen Mittelwerte bis zum Einsetzen der Wirkung (d. h. der Durchschnitt der Mittelwerte) betrug bei mäßigen Schmerzen 41 Minuten, bei mittelstarken Schmerzen 40 Minuten und bei starken Schmerzen 41 Minuten. Die drei Mittelwerte waren sich in den drei Schmerzkategorien eindeutig sehr ähnlich; es muß jedoch festgehalten werden, daß bei 3 Patienten der Gruppe "starke Schmerzen" keine Schmerzerleichterung verzeichnet wurde.

f) Dauer der Analgesie

Es war nicht immer möglich, die durchschnittliche Analgesiedauer zu errechnen, da die Zeitangaben der Patienten häufig sehr unklar waren, z. B. "bis zum Abend" oder "Patient schlief die ganze Nacht durch". Die vorhandenen Informationen wurden jedoch für die 3 Schmerzgruppen wie folgt zusammengefaßt.

1) mäßige Schmerzen

Lediglich bei 40 % der Dosen, die bei mäßigen Schmerzen verabreicht wurden, war die Dauer der Analgesie in Stunden angegeben. Die durchschnittliche Dauer wurde, wenn möglich, für jeden Patienten errechnet und das durchschnittliche Mittel (Durchschnitt der Mittelwerte) betrug 6,1 Stunden. Bei 18 der Dosen (bei 18

Patienten), die bei mäßigen Schmerzen verabreicht wurden, traten anschließend keine Schmerzen mehr auf. Der Schmerz ließ bei 10 Dosen (bei 8 Patienten) allmählich nach und nach 38 Dosen (bei 24 Patienten) dauerte die Analgesie mindestens bis zum nächsten Tag.

2) mittelstarke Schmerzen

Bei 66 % der Dosen, die bei mittleren Schmerzen gegeben wurden, wurde die Dauer der Analgesie in Stunden festgehalten. Wenn möglich, wurde die Durchschnittsdauer der Analgesie für jeden Patienten errechnet. Der durchschnittliche Mittelwert (d. h. der Durchschnitt der Mittelwerte) betrug 5,5 Stunden. Bei 2 der Dosen (2 Patienten) die bei mittelstarken Schmerzen verabreicht wurden, wurde erwähnt, daß keine Schmerzen mehr auftraten; nach 4 Dosen (bei 4 Patienten) ließ der Schmerz allmählich nach und bei 75 Dosen (bei 33 Patienten) dauerte die Analgesie mindestens bis zum nächsten Tag. Nach insgesamt 18 Dosen schliefen 7 Patienten, so daß es nicht möglich war, die genaue Dauer der Analgesie zu registrieren. Ein Patient, der an einem Tag um 7.30 Uhr eine Dosis erhielt, war schmerzfrei bis zum Abend.

3) starke Schmerzen

Tabelle 31:

Bei 94 % der Dosen, die bei starken Schmerzen verabreicht wurden, war die Dauer der Analgesie in Stun-

den angegeben. Wenn möglich, wurde die durchschnittliche Analgesiedauer für jeden Patienten errechnet und die Verteilung der Durchschnittswerte ist wie folgt.

Durchschnittl. Analgesiedauer (Stunden)						Gesamtzahl
unt. 2.0	üb. 2.0	4.0	6.0	8.0	10.0	d. Pat.
12	16	18	6	4	1	57

Der durchschnittliche Mittelwert der Analgesiedauer betrug 4,2 Stunden. Nach 9 der Dosen (bei 7 Patienten), die bei starken Schmerzen verabreicht wurden, dauerte die Analgesie mindestens bis zum nächsten Tag. Ein Patient erhielt eine Dosis gegen starke Schmerzen um 18.30 Uhr und "schlief die ganze Nacht durch". Es kann daher festgehalten werden, daß sich der Analgesiezeitraum bei stärkeren Schmerzen verringert.

g) Wirksamkeit des Medikamentes

Tabelle 32:

Die Wirksamkeit der Medikation wurde nach jeder Dosis mit "keine", "schlechte", "angemessene" oder "vollständige" registriert. Der durchschnittliche Medikamenteneffekt wurde für jeden Patenten in jeder Schmerzkategorie berechnet: Skala war 1 = kein, 2 = schlecht, 3 = angemessen und 4 = vollständig. Die nachstehende Tabelle zeigt die Verteilung dieser Durchschnittswerte.

Schmerzstärke	Durchschnittl. Wirksamkeit 1.0	2.0	3.0	4.0	Gesamtzahl d. Pat.
mäßig	1	2	14	42	59
mittel	3	17	28	37	85
stark	8	18	15	21	62

Der durchschnittliche Mittelwert der Medikamentenwirkung war 3,7 bei mäßigen Schmerzen, 3,4 bei mittelstarken Schmerzen und 2,9 bei starken Schmerzen.
Auch hier zeigt sich, daß die Wirkung sich mit zunehmender Schmerzstärke verringert.

h) Nebenerscheinungen

Tabelle 33:

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Patienten, die verschiedene Nebenerscheinungen hatten.

N.B. Die 5 ausgeschlossenen Patienten wurden in diesem Abschnitt berücksichtigt.

Nebenerscheinungen A	B	C	D	E	F	G	Gesamtzahl d. Pat.
4	15	10	1	28	3	2	44

Schlüssel: A: Kopfschmerzen
B: Schwindelgefühl
C: Schwitzen
d: Hitzegefühle
E: Schläfigkeit/Müdigkeit
F: Träume/Halluzinationen
G: andere (euphorische Effekte; Einschränkung des Bewußtseins)

Insgesamt 44 Patienten (46 %) hatten Nebenerscheinungen.

Wie in der Tabelle aufgeführt wird, hatten 3 Patienten Träume oder Halluzinationen nach Verabreichung von Pentazocin Kapseln. Patient Nr. 16 berichtete nach der ersten Kapsel über einen Traum, den er mit utopischen Bildern verglich. Patient Nr. 42 erhielt insgesamt 13 Kapseln und hatte nach den ersten 5 ungewöhnliche Träume und Halluzinationen. Nach 2 Kapseln erwachte die Patientin erschreckt aus einem Halbschlaf auf, weil sie glaubte, daß ein schwarzgekleideter Mann neben ihrem Bett stünde. Der ausgeschlossene Patient Nr. 22 erhielt insgesamt 8 Kapseln - "nach der ersten und dritten, die wirksam waren, schlief er unmittelbar ein und berichtete später über 2 Träume, die für ihn ungewöhnlich waren; er verglich den einen mit dem Sehen von Planeten, Strahlen usw. und den anderen mit einem angenehmen Ferienerlebnis (Bayerische Blaskapelle, Berge usw.). Er war in keinen der beiden Träume verwickelt."

Zusätzlich zu den 28 Patienten, bei denen Schläfrigkeit und Müdigkeit als Nebenerscheinungen registriert wurden, wurden von vielen Patienten berichtet, daß sie nachts besser schliefen als vor der Verabreichung von Pentazocin Kapseln.

Patient Nr. 40 erlebte eine Einschränkung des Bewußtseins. Der Kommentar war: "Nach der 2. Kapsel, die offensichtlich zu schnell nach der ersten gegeben wurde, trat eine Einschränkung des Bewußtseins auf zusammen mit einem umgekehrten Wach- Schlaf-Rhythmus". Von der

ersten Kapsel wurde berichtet, daß sie keinen Effekt hatte.

Patient Nr. 1 erlebte unter Pentazocin einen "auffallenden Appetitanstieg; dies wurde jedoch in der Tabelle nicht als Nebenerscheinung aufgeführt.

Bei 2 Patienten (Nr. 12 und 20) waren die Nebenerscheinungen so stark, daß der Versuch abgebrochen werden mußte.

Tabelle 34:

Weitere Bemerkungen

Pat.-Nr.	Bemerkung
2	Psychisch labiler Patient, bei dem sogar Kochsalzlösung eine Analgesie bewirkte.
20	Schmerz trat lediglich nach Stuhlentleerung, Rektoskopie usw. auf.
31	Nach der Operation hatte diese Patientin starke Schmerzen in der Achselnarbe.
33	Der Zustand dieses kachektischen Patienten verschlechterte sich von Tag zu Tag. Alle Kapseln hatten einen linderndn Effekt ohne vollständige Analgesie zu erreichen. Die Angaben des Patienten variierten und können nicht einfach ausgewertet werden. Der Patient erhielt vom ersten Tag des Versuches an 3 Kapseln Pentazocin täglich und 1 Ampulle Valium 5 mg sowie eine Ampulle Pantopon (nachts). Der Patient starb zwei Wochen später.
35	Beträchtliche Unklarheit über die Ätiologie der Nekrose - der Patientin konnte nicht geglaubt werden.
38	Häufiges, dringendes Verlangen nach einer Kapsel gegen Ende des Versuches haben zu dem Verdacht einer Abhängigkeit geführt.
68	Patient war jahrelang Alkoholiker - seit August 1971 mißbrauchte er Dolviran - nach dem Versuch nahm er Dolviran, das ein besseres Resultat erzielte.
71	Patient mißbrauchte 1 1/2 Jahre Dolviran.
78	Patient starb plötzlich am Nachmittag des 3. Versuchstages an den Folgen seines Grundleidens.

i) Blutdruckmessungen

Bei allen Patienten wurden die Blutdruckwerte festgehalten. Die Schwankungen zwischen den einzelnen Werten des Blutdruckes waren in den meisten Fällen gering, und bei vielen Patienten traten überhaupt keine Veränderungen auf. Bei 25 Patienten wurde eine Veränderung im diastolischen Blutdruck von mehr als 10 mm Hg gemessen.

Patient Nr. 3 wurde als "ein Patient mit beträchtlichen Blutdruckschwankungen" beschrieben. Bei Patient Nr. 5 trat unmittelbar nach einer Operation mit Bluttransfusion ein plötzlicher Anstieg des systolischen Blutdruckes auf. Am nächsten Tag sank der Blutdruck jedoch wieder auf die praeoperativen Werte zurück.

k) Laborergebnisse

Außer bei 7 Patienten wurden von allen Patienten einige Laborergebnisse registriert. Die Zeiten, zu denen die Messungen vorgenommen wurden, waren von Patient zu Patient unterschiedlich. Es konnte keine Abhängigkeit der Laborwerte von der Applikation der Testkapseln festgestellt werden.

3. Blutspiegeluntersuchungen an 5 Probanden

Die 5 Probanden, an denen die Blutspiegeluntersuchungen durchgeführt wurden, waren alle männlichen Geschlechts. Bei ihnen lagen keine krankhaften Prozesse vor, Diätvorschriften bestanden ebenfalls nicht. Über Gewicht, Alter

und Urin-pH-Wert informiert folgende Tabelle.

Tabelle 35:

	Proband: A	B	C	D	E	Durchschnitt
Alter	24	29	25	23	27	25,6
Gewicht	80,5	78	74	80	84	79,3
Urin-pH	6,0	5,5	6,0	6,0	7,0	6,1

Die Werte der Pentazocinkonzentration im Serum in Abhängigkeit von der Zeit der Blutentnahme geht aus folgender Tabelle hervor.

Tabelle 36:

Proband:	Pentazocinkonzentr. im Serum (ng/ml) Leerwert	1 n. 30	2 60	3 90	4 120	5 150	6 180 Min.
A	0	18	45	30	24	18	24
B	0	10	10	10	16	-	-
C	0	-	10	18	15	82	15
D	0	-	-	24	22	-	13
E	0	10	35	66	52	182	48

In 6 Proben konnte die Wirksubstanz nicht nachgewiesen werden. Es ist nicht möglich, aus den Ergebnissen des Versuches eine statistische Aussage zu treffen. Auffallend sind deutliche individuelle Unterschiede zwischen den Serumwerten der 5 Probanden, sowie die Konzentrationsschwankungen bei den Einzelpersonen - besonders bei Proband C und D. Die höchste Serumkonzentration betrug 182 ng/ml. Wenn man berücksichtigt, daß nach den Ergebnissen des Doppelblindversuches und des offenen Versuches mit Pentazocin-Kapseln das

durchschnittliche Zeitintervall bis zum Wirkungseintritt 35 bzw. 40 Minuten beträgt, korrelieren die in den Blutspiegeluntersuchungen nach 30 Minuten gemessenen Werte mit diesen Zahlen; (d. h. wenn nach 40 Minuten eine Analgesie eingetreten ist, muß sich in dieser Zeit ein deutlicher Blutspiegelwert nachweisen lassen). Ebenso verhält es sich mit der Analgesiedauer, die nach den Auswertungen der klinischen Untersuchungen durchschnittl. 2,5 Std. (bei starken Schmerzen), bis 7,5 Std. (bei mäßigen Schmerzen) betragen. Nach 3 Std. wurden bei 4 Probanden immer noch deutliche Serumkonzentrationen festgestellt.

E DISKUSSION

Ausnahmslos alle Autoren, die die Wirksamkeit von Pentazocin in verschiedenen Applikationsformen untersuchten, haben das Medikament als analgetisch wirksam anerkannt. Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung war Pentazocin in der Kapselform nur von DAVIE (17) getestet worden und zwar in einer Vergleichsstudie der 50 mg-Dosis, der 70 mg-Dosis und Placebo.

Dabei verabreichte DAVIE die 50 mg-Dosis insgesamt 75 Patienten, von denen 41 leichte, 33 mäßige und 1 Patient starke Schmerzen hatten. Wegen der unterschiedlichen Einteilung der Schmerzgrade und der Beurteilung der Schmerzerleichterung ist ein direkter Vergleich nicht möglich. Dennoch wurde versucht, die einzelnen Ergebnisse gegenüberzustellen.

DAVIE erzielte bei 32 % der Patienten mit leichten Schmerzen keine, bei 49 % teilweise und bei 19 % eine vollständige Analgesie. Bei 30 % der Patienten mit mäßigen Schmerzen erreichte er keine Wirkung, bei 49 % teilweise und bei 21 % eine vollständige Schmerzausschaltung. Mit starken Schmerzen wurde nur 1 Patient behandelt, bei dem eine teilweise Analgesie erzielt wurde.

In Prozentzahlen ausgedrückt ergibt bei unseren Untersuchungen die Tabelle 32 über die Medikamentenwirkung im offenen Versuch folgendes Ergebnis.

Tabelle 37:

Schmerzstärke	Medikamentenwirkung 1	2	3	4	Fälle
mäßig	-	6%	24%	70%	59 = 100 %
mittel	4%	20%	33%	43%	85 = 100 %
stark	12%	30%	24%	34%	62 = 100 %

Dabei sei vermerkt, daß es sich bei der Anzahl der Fälle nicht um einzelne Patienten, sondern um die Schmerzzustände der Patienten handelt. Auffallend ist bei unseren Untersuchungen die deutlich erhöhte Zahl der Fälle mit vollständiger Analgesie.

Die ersten Blutspiegeluntersuchungen von Pentazocin nach parenteraler sowie nach oraler Applikation wurden von BERKOWITZ u. Mitarbeiter (10), BECKETT u. TAYLOR (7) sowie BECKETT u. KOUROUNAKIS (6) durchgeführt. Sie wiesen nach, daß die Serumkonzentration ziemlich genau mit dem Beginn, der Dauer und der Intensität der analgetischen wie auch der anderen pharmakologischen Wirkungen übereinstimmten. BERKOWITZ (10) fand als höchste Serumkonznetration nach oraler Applikation von 75 mg Pentazocin in Form von Tabletten pro 70 kg Körpergewicht 160 ng/ml. Sie ist deutlich geringer als die höchste Serumkonzentration bei unseren Blutspiegeluntersuchungen mit 50 mg Pentazocin-Kapseln. Diese betrug 182 ng/ml bei einem Körpergewicht von 84 kg.
BECKETT u. TAYLOR (7) fanden bei ihren Blutspiegeluntersuchungen sowohl nach parenteraler als auch oraler Applikation, große individuelle Schwankungen der Werte bei den einzelnen Probanden, was unseren Ergebnissen entsprach.
Was die Nebenwirkungen von Pentazocin betrifft, ist auffallend, daß fast bei allen Untersuchungen die Somnolenz signifikant vorherrscht, gefolgt von Schwindel und Schweißausbrüchen. Mit 46 % ist die Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen bei unserer Untersuchung im Vergleich zu anderen Arbeiten erhöht. Dies mag unter anderem daran liegen, daß wir Benommenheit und Schläfrigkeit als Nebenwirkung bezeichneten. Bei DAVIE u. Mitarbeiter kam es nach der 50 mg-Dosis nur in 13 % der Fälle zu Nebenwirkungen.

FRASER und ROSENBERG (27), die die Suchtgefährdung des Menschen durch Pentazocin untersuchten, stellten fest, daß diese außerordentlich gering ist. Wir konnten bei unseren Untersuchungen nur in einem Fall (Pat. Nr. 38 im offenen Versuch) den Verdacht einer Abhängigkeit äußern. Die Anzahl der Patienten mit euphorischen Nebenerscheinungen war sehr gering (insgesamt 3 Patienten von 140).
Von Seiten der Atmung und des Blutdruckes konnten wir keine signifikante Änderung feststellen.

Bei Doppelblindversuchen taucht immer wieder das Problem der Placebo-Wirkung auf. POELDINGER (48) deutet das Ansprechen auf Placebos als besondere Abhängigkeit der Patienten von Versuchsbedingung und Umweltsituation. Etwa 35 % der Placebos erzielen im allgemeinen eine medikamentöse Wirkung (BRICHETTI,12). Diese Zahl entspricht annähernd unseren Ergebnissen. Wie oben erwähnt, erzielten bei unserem Doppelblindversuch von den 20 verabreichten Placebos 6 eine analgetische Wirkung, wobei bei 2 Patienten zusätzlich Nebenerscheinungen auftraten. Patient Nr. 15 war nach Applikation der Kapsel somnolent und Patient Nr. 25 klagte über Übelkeit. Es ist sicherlich nicht verwunderlich, daß es vorwiegend bei schmerzleidenden Patienten zu sog. "placebo-reactors" kommt, da gerade der leidende Mensch meist mit begierlicher Erwartung der schmerzstillenden Wirkung einer Medikation entgegensieht.

Abschließend soll versucht werden, das Analgeticum Pentazocin zusammenfassend zu beurteilen. Was die Auswahl der Patienten betrifft, haben wir es Kindern unter 15 Jahren, sowie Graviden

nicht verabreicht. Ansonsten waren Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht ohne signifikanten Einfluß auf die analgetische Wirkung. In beiden Versuchen wurde die wirksame Substanz bei 18 Patienten mit Schmerzen aufgrund arterieller Durchblutungsstörung appliziert, wobei Pentazocin bei 9 Patienten nach jeder Applikation zu vollständiger Analgesie führte. Bei den übrigen kam es lediglich in 3 Fällen zu keiner oder zu schwacher Analgesie, während sie bei dem Rest ausreichend war. Hauptindikation für die Pentazocin-Applikation bei chirurgischen Patienten sind orthopädische und postoperative Schmerzzustände, letzteres wegen der fehlenden Beeinflussung von Atmung und Kreislauf. Das Intervall bis zum Einsetzen der Wirkung muß mit durchschnittlich 35 Min. (im Doppelblindversuch) und durchschnittlich 40 Min. (im offenen Versuch) als zu groß gewertet werden. Die Analgesiedauer war in beiden Versuchen von der Schmerzstärke abhängig. Sie betrug im Doppelblindversuch durchschnittlich 2,5 Std. bei starken und 7,5 Std. bei leichten Schmerzzuständen; im offenen Versuch ergab die durchschnittliche Analgesiedauer 4,2 Std. bei starken und 6,1 Std. bei leichten Schmerzen. Wenn man berücksichtigt, daß man pro Tag eine Gesamtdosis von 300 mg (= 6 Einzeldosen) verantworten kann, erscheint diese Wirkungsdauer ausreichend. Die Analgesiestärke war mit 2,6 - 2,9 bei starken und 3,6 - 3,7 bei leichten Schmerzen zufriedenstellend (1 = keine, 2 = schwache, 3 = ausreichende, 4 = vollständige Analgesie). Die sedierenden Nebenwirkung wurde bei stationär behandelten Patienten selten als unangenehm empfunden. Allerdings sollte bei ambulant verabreichter Dosis der Patient auf die mögliche Verkehrsuntauglichkeit hingewiesen werden. Aufgrund der Erfahrung von 140 mit Pentazocin behandelten Patienten besteht unserer Meinung nach nicht die Not-

wendigkeit, dieses Analgeticum der Betäubungsmittelkontrolle zu unterstellen.

Pentazocin sollte man bei der Behandlung schwerster Schmerzzustände in der Chirurgie den morphinhaltigen Analgetica vorziehen.

F ZUSAMMENFASSUNG

Die analgetische Therapie unter besonderer Berücksichtigung der Applikationsart wird in der Einleitung als vergleichende Gegenüberstellung von oraler, rectaler und parenteraler Darreichungsform erläutert. Daher wurde der speziellen Kapselform als moderne Tablettierungstechnik ein eigener Abschnitt gewidmet. Nach der Vorstellung des Präparates Pentazocin in Form eines historischen Rückblickes und der pharmakologischen Charakterisierung folgt die Beschreibung der Untersuchungsmethoden unter Berücksichtigung des Patientengutes. Die zusammenfassenden Untersuchungsergebnisse sind untergliedert in einen Doppelblindversuch an 40 Patienten, einen offenen Versuch mit der wirksamen Substanz an 100 Patienten und in Blutspiegeluntersuchungen an 5 Probanden.

Von den insgesamt 115 im Doppelblindversuch applizierten Pentazocin-Kapseln erzielten lediglich 5 keine analgetische Wirkung, was etwa 4 % entspricht.

40 Patienten wurden in dieser Untersuchung Wirksubstanz-Kapseln und Placebos bei Schmerzen aufgrund chirurgischer Erkrankungen verabreicht. 20 erhielten Pentazocin-50-mg-Kapseln und 20 erhielten Placebos. Alle 40 Patienten konnten in die statistische Analyse einbezogen werden.

Die beiden Behandlungsgruppen waren bezüglich Alter, Geschlecht, Größe, Diagnosen, Operationen und weiteren verabreichten Medikamenten einander ähnlich.

Die durchschnittliche Anzahl der Behandlungstage in der Pentazocin-Gruppe betrug 2 1/2 Tage und in der vermeintlichen Placebo-Gruppe einen Tag. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p größer 0.02). Die Anzahl der Dosen, die die Patienten der Pentazocin-Gruppe erhielten, waren auch signifikant höher als die Anzahl der Dosen, die an die Patienten der Placebo-Gruppe verabricht wurden.

Mit sechs der 20 Placebo-Dosen wurde bei den Patienten der Placebo-Gruppe eine Besserung erzielt. Mit Ausnahme von 6 Dosen wurde in der Pentazocin-Gruppe Schmerzerleichterung erreicht. Für die Patienten in dieser Gruppe wurde das durchschnittliche Intervall bis zum Wirkungseintritt für jede Schmerzkategorie (mäßig, mittel und stark) errechnet und die durchschnittlichen Zeitintervalle betrugen 35 Minuten bei mäßigen Schmerzen, 36 Minuten bei mittleren Schmerzen und 35 Minuten bei starken Schmerzen.

Basierend auf der Skala 1 = keine, 2 = schlecht, 3 = angemessen, 4 = vollständig betrugen die durchschnittlichen Medikamentenwirkungen in der Pentazocin-Gruppe 3,6 bei mäßigen, 3,0 bei mittleren und 2,6 bei starken Schmerzen.

Bei zwei der Placebo-Patienten wurde über Nebenerscheinungen berichtet. Bis auf 6 Patienten äußerten alle Patienten der Pentazocin-Gruppe leichte Nebenerscheinungen, am meisten Benommenheit und Schläfrigkeit.

Im offenen Versuch mit 50 mg Pentazocin-Kapseln wurden 100 Patienten einbezogen. 5 weitere Patientenkarten wurden nicht berücksichtigt, da die Daten unzuverlässig waren, so daß 95 Karten für die statistische Auswertung übrigblieben.
Das Durchschnittsalter der 95 Patienten betrug 44,6 Jahre und die Geschlechtsverteilung lag bei 2,5 M : 1,0 W. Das Durchschnittsgewicht betrug 68 kg und die Durchschnittsgröße 168 cm.
Die Anzahl der Behandlungstage betrug im Durchschnitt 4 Tage und durchschnittlich wurden 7 Dosen verabreicht. Von den insgesamt 688 verabreichten Kapseln, die für die verschiedenen Schmerzkategorien gegeben wurden, zeigten lediglich 35 keine Wirkung, was ca. 5 % entspricht. Das durchschnittliche Intervall bis zum Einsetzen der Wirkung wurde für jede Schmerzkategorie (mäßig, mittel, stark) errechnet und die durchschnittlichen Intervalle betrugen bei mäßigen Schmerzen 41 Minuten, 40 Minuten bei mittleren und 41 Minuten bei starken Schmerzen. Die Analgesiedauer sank mit zunehmender Schmerzintensität.

Die Blutspiegeluntersuchungen an 5 gesunden Probanden zeigten auffallende Schwankungen der Serumkonzentrationen sowohl innerhalb einer Person als auch unterhalb der einzelnen Probanden. Der höchste gemessene Wert betrug 182 ng/ml bei 84 kg Körpergewicht. In 4 Fällen wurden bereits 30 Minuten nach Applikation Serumkonzentrationen festgestellt. Nach 3 Std. wurden ebenfalls in 4 Fällen noch erhebliche Mengen Wirksubstanz im Serum gemessen.

G LITERATURVERZEICHNIS

1. ARCHER, S. and HARRIS, L.S.: Narcotics Antagoniste Fortschr. Arzneimittelforsch. 8 (1965): 261-320

2. ARCHER, S. and HARRIS, L.S.: The search for non-addicting strong analgesics. Yale Scientific Magazine 5 (1965)

3. BALDAMUS, U.: Der Morphinantagonist Pentazocin als Analgeticum MMW 2 (1968): 101-106

4. BEAVER, W.T., WALLENSTEIN, S.L., HOUDE, R. W. and ROGERS, A.: A clinical comparison of the effects of oral and intramuscular administration of analgesics: Pentazocin and Phenazocin. Clin. Pharm. Ther. 9 (1968): 582-597

5. BEAVER, W. T. and WALLENSTEIN, S.L.: A comparison of the analgesics effects of Pentazocin and Morphine in patients with cancer. Clin. Pharm. Ther. 7 (1966): 740-751

6. BECKETT, A. H. and KOUROUNAKIS, P.: The absorption, bloodconcentratons and excretion of Pentazocin in man after oral, intramuscular or rectal administration. J. Pharm. (London) 22 (1970): 123-128

7. BECKETT, A. H. and TAYLOR, J. F.: The absorption, distribution and excretion of Pentazocin in man after oral and i.v.-administration. J. Pharm. (London) 22 (1970): 1695-1745

8. BEHNE, J.: Über die zunehmende Bedeutung der Gelatinkapseln auf dem europäischen Arzneimittelmartk. Chem. Ind. u. Helfer (1960): Sonderdruck

9. BERGSTRÖM, R. M.: Physiopathologie des Schmerzes. MMW 39 (1969): 1982

10. BERKOWITZ, B.A. ASLING, J.H. SNYDER, S. and WAY, E.L.: Relationship of Pentazocin plasma levels to pharmakological activity in man. Clin. Pharm. Ther. 10 (1969): 320-328

11. BOCHAERT, A.: Die Wirkung von Pentazocin auf Blutdruck und Puls. T.Geneesk.26 (1970): 1068

12. BRICHETTI, L.: Vergleichende Doppelblindstudie zwischen Optalidon^{R} und Placebo. MMW41 (1960): 2010-2012

13. BURT, A.P. and BECKETT, A.H.: The absorption and excretion of Pentazocin after administration by different rates. Brit. J. anaesth.43 (1971): 427-435

14. CAMBIER, J. GAILLON R. et AZIZI, P.: Doppelblindstudie mit 50-mg-Pentazocon-Tabletten in der Neurologie (Übersetzung). Sem.Hop.Paris 45 (1969): 2111

15. CZETSCH-LINDENWALD, H.v.: Kapseln und Klima.Pharm. Ind. 26 (1964): 454-456

16. DANIEL, J.R. WILKINS, R.D. and NICHOLSON, P.A.: Two comparisons of the analgesics activity of oraly administered Pentazocine,dihydrocodeine and placebo.Brit.J.anaesth. 43 (1971): 392-399

17. DAVIE, J. and MASSON, H.B.: An assessment of the analgesic efficacy oral Pentazocin. Brit.J.anaesth. 42 (1970): 159

18. DYRBERG, V. KENNINGSEN, P. JOHANSEN, S.H.: The respiratory effects of Pentazocine. Acta anaesth.scand. 12 (1967): 77

19. ECKERT, Th. WIDMANN, A. und SEIDEL, R.: Die Wirkstoffreigabe aus Weichgelatinekapseln in vitro und in vivo.Drug Res. 19 (1969): 821-825

20. EDDY, N.B.: The chemopharmakological appreach to the addiction problem. J.amerc. osteopath. ass. 63 (1964): 232-270

21. ECONOUMOU, G. MONSON, R. and WARD-MC QUAID, J.N Oral Pentazocine and phenazocine: a comparison in postoperative pain.Brit.J.anaesth. 43 (1971): 468

22. EICHLER, N.B.: Gelatinekapseln als Arzneiform. Aerztl. Mittlg. 20 (1954): Sonderdruck

23. ENDE, M.: Der analgetische Effekt von Pentazocin. (Übersetzung) J.Americ.ger.soc. 13 (1965): 775

24. ERRA, M.: Die postoperative Schmerzlinderung mit Pentazocin (Übersetzg.) Minerva anaesth. 35 (1969): 1304

25. FRANK, P.: Die Gelatinekapsel, eine moderne galenische Zubereitungsform.Dtsch.Apoth.-Zeitg. 7 (1968): Praktikantenbriefe

26. FRASER, H.F. and HARRIS, L.S.: Narcotic and narcotic-antagonist analgesics.Annual Reviewa Inc. (1967): 277-300

27. FRASER, H.F. and ROSENBERG, D.E.: Studies on the human addiction liability of Pentazocine:a weak narcotic antagonist. J.pharm.a.exper.ther. 143 (1964): 143-149

28. FRUTSCHNIGG, E.: Orale Analgesie in der Klinik mit Pentazocin.Aerztl.Praxis 82 (1969): 4360-4363

29. FRUTSCHNIGG, E.: Postoperative Analgesie mit Pentazocin-Suppositorien. DMW 97 (1972): 656-660

30. GRANDPIERRE, R. ROCHE, M. ZHEPOVA, F. JOINA, C. et ROBERT, M.: Resorption von Acetazolamid aus Gelatine-Rectal-Kapseln und aus Fettzäpfchen (Übersetzg.) Sem.Ther. 42 (1966): 107

31. GROSSMAN, J.A. and ENSELBERG, C.D.: A clinical trial of Pentazocine analgesia in acute myocardial infarction and acute coronary insufficiency. Curr.Ther.Res. 13 (1971): 505-511

32. HINTERWALDNER, R.: Gelatinekapseln für Pharmazeutika,Lebensmittel und Kosmetika. Präparat.Phar. 4 (1968):Sonderdr.

33. HOFFMEISTER, F.: Untersuchungen über die analgetischen morphinantagonistischen und morphinartigen Wirkungen von Morphinantagonisten an normalen und morphinabhängigen Tieren. Pharmakopsychiatrie 1 (1968): 239-260

34. HOEBEL, M. und TALEBIAN, M.: Die Resorption von N'acetyl-p-aminophenol aus Gelatine-suppositorien-Kapseln. Drug Res. 10 (1960): Sonderdr.

35. JANZEN, R.: Schmerzanalyse als Wegweiser zur Diagnose.Georg-Thieme-Verl. (1968)

36. JANZEN, R. KEIDEL, W. HERZ, A. und STEICHELE, C.: Schmerz:Grundlage-Pharmakologie-Therapie.Georg-Thieme-Verl. (1972)

37. JASINSKI, D.R. and MARTIN, W.R.: Effects of short and long-term administration of Pentazocin in man.Clin. Pharm.Ter. 11 (1970): 385-403

38. JOHN, H.T.: A comparison of Pentazocine and pethidine.Clin.Trials J. (London) 7 (1970): 352-357

39. KANTOR, Th.G. SUNSHINE, A. LASKA, E. MEISNER, M. and HOPPER, M.: Oral analgesics studies: Pentazocin-hydrocloride,codeine, aspirin and placebo and their influence on response to placebo. Clin.Pharm.Ther. 7 (1966): 447-454

40. KEATS, A.S.and TELFORD, J.: Studies of analgesees-drugs. VIII.A narcotic antagonist analgesic without psychotomimetic effects. J.pharm.exp.ther. 143 (1964): 157

41. KLEINSORGE, H. und GAIDA, P.P Ausscheidungszeiten und -geschwindigkeiten des Rauwolfia-Alkaloids Ajmalin nach verschiedenen Applikationsformen. Drug Res. 11 (1961): 1100-1102

42. KUSCHINSKY, G. und LUELLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.Georg-Thieme-Verl. (1972)

43. LAL, S. and SAVIDGE, R.S.: Kardivaskuläre und respiratorische Wirkung von Morphin und Pentazocin bei Patienten mit Myokardinfarkten.(Übersetzg.) Lancet (1969): 379

44. LAMBILOTTE, J.: Klinische Prüfung der Wirkung und Verträglichkeit von Pentazocin (Fortral®) in der Kanzerologie. Ars Med. 24 (1969)

45. MASSINGER, H. und LAZARIDIS, St.: Erfahrungen mit Pentazocin in der Gynäkologie. Gynaec. 166 (1968): 279-287

46. NATHAN, B. and EDDY, M.D.: The chemopharmakologocal apploach to the addiction problem. J.amerc.osteopath. 63 (1964): 232-270

47. NEUWALD, F. und ACKAD, P.: Untersuchungen über die Tropentauglichkeit von rektalen Arzneizubereitungen.Dtsch.Apoth. Zeitg. 37 (1965): 1245-1246

48. POELDINGER, W.: Das Placeboproblem.Wiener Klin. Wschr. 23 (1969): 425-426

49. POHL, J.: Über das N-Allylnorcodein, einem Antagonisten des Morphins. Z.ges.exp.Med. 17 (1915): 370

50. RAKEN, G.: Schmerzbehandlung mit Glifanan^{R} bei chronisch-degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates.FdM 10 (1972): 405-407

51. RETTENMEIER, G. und TIEGEL, M.: Zur akuten analgetischen Wirkung von Glafenin:Doppelblinguntersuchungen im Vergleich mit Novaminsulfon,Azetylsalizylsäure und Paracetamol.FdM 11 (1971): 491-494

52. RITA, L. SELENY, F.L. and LEVIN, P.M.: Vergleichende Untersuchung über die Anwendung von Pentazocin und Morphin als Praemedikation bei Kindern.(Übersetzg.) J.int. anaesth.res.soc. 49 (1970): 377

53. SCOTT, M.E. and ADGEY, A.: Einfluß von intravenös appliziertem Pentazocin auf den Kreislauf bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.(Übersetzg.) Curr.Ther.Res. 13 (1971): 281

54. SCOTT, M.E. and ORR, R.: Die Wirkung von Diamorphin, Methadon,Morphin und Pentazocin bei Patienten mit Verdacht auf akuten Myokardinfarkt.(Übersetzg.) Lancet 1 (1969): 1065

55. SCHMID, M.: Pathophysiologie des gastrointestinalen Traktes aus DUEHLMANN-FROESCH:"Pathophysiologi Springer-Verlg. (1972)

56. SCHMIDT, W.: Klinische Prüfung von Arzneimittel heute.MMW 35 (1970): 1523-1580

57. STERNER, W. VOSS, B. und WIDMANN, A.: Über die gastro-intestinale Verträglichkeit oral applizierter Arzneistoffe.Drug Res. 18 (1968): 1056-1058

58. STOCKHAUSEN, J.: Aerzteschaft und Arzneimittelsicherheit.Dtsch.Aerztebl. 20 (1969): 1429-1435

59. SWERDLOW, M.: Versuche mit Pentazocin bei postoperativen Schmerzen.Anaesth. 15 (1966): 43-48

60. TELFORD, J. KEATS, A.S. and CROWLEX, J.W.: EEG-alteration by analgesics in man. Fed.Proc. 23 (1964): 176

61. WEIJARD, J. and ERICKSEN, A.E.: N-allylnormorphine.J.Amer.Chem.Soc. 64 (1942): 869-870

62. WENDEL, A.H.: Pentazocine dependence:Facts and fancy.Med.Counterpoint 3 (1971): 9ff

63. WHO: Drug Dependence:Sachverständigenausschuß.Techn.Rep.Ser.(WHO) 437 (1970): Auszug

64. WIDMANN, A. EIDEN, F. und TENCZER, J.: Die Wirkstofffreigabe aus Lipid-Weichgelatinekapseln.Drug Res. 20 (1970): 268-269

65. WREITZKY, R. SCHMIDT, K. und VOGEL, W.: Zur Wirkung von Pentazocin auf die Atmung. Anaesth. 6 (1957): 174-177

Herrn Professor Dr. med. H. Lüdeke danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie eines Arbeitsplatzes an seiner Klinik.

Herrn Oberarzt Dr. med. C. Simonis gilt mein Dank für die wertvollen Anregungen, die er mir bei der Abfassung der Arbeit zukommen ließ.

Lebenslauf

Am 11. November 1947 wurde ich als erstes Kind des Maschinenbaukontrolleurs Edmund Thiel und dessen Ehefrau Rosina, geb. Bruxmeier, in Bous, Kreis Saarlouis, geboren.

Im Herbst 1954 wurde ich in die Katholische Volksschule in Bous eingeschult. Vom Frühjahr 1959 an besuchte ich das Staatliche Humanistische Gymnasium Saarlouis, wo ich am 3. Juli 1967 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1967/68 immatrikulierte ich mich an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität des Saarlandes, wo ich im Wintersemester 1968/69 zur Medizinischen Fakultät überwechselte. Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Wintersemester 1968/69, das Physikum im Sommersemester 1970. Auch den klinischen Teil meines Studiums absolvierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg, wo ich im Dezember 1973 das medizinische Staatsexamen bestand.

Seit dem 1. Jan. 1974 bin ich als Medizinalassistent in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Merzig tätig.